DIE RELATIVE KONZENTRATION DER FREIEN AMINOSÄUREN DES STRATUM CORNEUM DER GESUNDEN MENSCHLICHEN HAUT. ZUR FRAGE DER (INDIVIDUELLEN, LOKALEN UND TEMPORÄREN) VARIABILITÄT.

Josef A. Hofmann

1979

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE
BALNEOLOGIE UND KLIMATOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. med. H. Drexel

DIE RELATIVE KONZENTRATION DER FREIEN AMINOSÄUREN DES STRATUM CORNEUM DER GESUNDEN MENSCHLICHEN HAUT. ZUR FRAGE DER (INDIVIDUELLEN, LOKALEN UND TEMPORÄREN) VARIABILITÄT.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef A. Hofmann
aus München

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Dipl.Phys. Dirnagel
Mitberichterstatter:	Prof. Drexel
Dekan:	Prof. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.10.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN
und
MEINER FRAU

Abkürzungen:

Ala = Alanin
Arg = Arginin
AS = Aminosäure(n)
AS-N = Aminosäure-Stickstoff
Asn = Asparagin
Asp = Asparaginsäure
Cit = Citrullin
Cys = Cystein
Glu = Glutaminsäure
Har = Harnstoff
His = Histidin
HS = Hornschicht
Ail = Alloisoleucin
Ile = Isoleucin
Leu = Leucin
Lys = Lysin
Met = Methionin
N = Stickstoff
Orn = Ornithin
Phe = Phenylalanin
Pro = Prolin
Ser = Serin
Tau = Taurin
Thr = Threonin
Tyr = Tyrosin
UCS = Urocaninsäure
VP = Versuchsperson
WL = Wasserlösliches

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung und Fragestellung 1
II. Material und Methode 8
1. Materialgewinnung 8
2. Fragebogen zur Erhebung der Personenmerkmale 10
3. Methode zur Bestimmung der Konzentration der freien AS 11
4. Methode zur Auswertung 12
III. Ergebnisse 14
IV. Diskussion 28
1. Fehlerbetrachtung 28
a. zur Materialgewinnung 28
b. zur Elution und Eluataufbewahrung 28
c. zur Analyse des Eluats 29
d. zur Peakauswertung 29
e. zur Korrektur und Umrechnung der Werte auf Mol/100 Mol 30
2. Vergleich der Mittelwerte und Variabilitätskoeffizienten der freien AS des Stratum corneum der eigenen Arbeit mit den Werten von SCHWARZ 32
3. Diskussion der Faktoren mit maßgeblichem Anteil an der Variabilität der freien AS 34
a. Zur Frage der individuellen Variabilität 34
b. Zur Frage der lokalen Variabilität 38
c. Zur Frage der temporären Variabilität 42
d. Stoffwechselreaktionen als Ursache der Variabilität der freien AS 44
aa. Asp - Ala 45
bb. Arg - Orn 46
cc. Arg - Har 47
dd. Orn - Cit 48
ee. Gly - Ser 50
ff. Ala - Ser 51
gg. UCS - His 52
V. Zusammenfassung 55
VI. Literaturverzeichnis 58
VII. Anhang mit Korrelationsdarstellungen 64

VERZEICHNIS DER TABELLEN

1	Mittelwerte von AS und verwandten Substanzen (KLOSS und SCHWARZ (9))	2
2	Genetische und exogene Merkmale der 71 VP	19/20
3	Personenmittelwerte der freien AS	21/22
4	Mittelwerte der AS von den Abrißstellen 1-4	23
5	Mittelwerte der AS von den Abrißterminen 1-3	24
6	Varianzanalyse zum Einfluß verschiedener Faktoren auf die Variabilität der relativen AS-Konzentrationen	25
7	Aufgefundene Negativ-Korrelationen bei AS-Paaren	26
8	Aufgefundene Positiv-Korrelationen bei AS-Paaren	27
9	Vergleich der Mittelwerte und Variabilitätskoeffizienten der eigenen Arbeit mit den Werten von SCHWARZ (27)	31
10	Übersicht über die VP mit Beziehungen zwischen AS-Konzentration und Personenmerkmalen	35
11	Übersicht über Beziehungen zwischen freien AS und Personenmerkmalen	36
12	Ergebnisse des T-Tests über die durch Personenmerkmale bedingte Variabilität der freien AS	37

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

1 Streuungsverhalten der AS-Werte bei Negativ-Korrelationen 17

2 Streuungsverhalten der AS-Werte bei Positiv-Korrelationen 18

3 Graphische Darstellung der Mittelwerte der freien AS von den Abrißstellen 1 - 4 39

4 Graphische Darstellung der Mittelwerte der freien AS von den Abrißterminen 1 - 3 43

5 Häufigkeitsverteilung der Molsumme (Asp+Ala) 45

6 " " " (Arg+Orn) 46

7 " " " (Arg+Har) 47

8 " " " (Orn+Cit) 49

9 " des Molverhältnisses (Gly:Ser) 50

10 " " " (Ala:Ser) 51

11 " " " (UCS:His) 53

12 bis 78 Graphische Darstellung des Korrelationsverhaltens von je zwei AS, die an einer chemischen Reaktion beteiligt bzw. gemeinsamer Herkunft sind

Asp - Ala 65 f

Arg - Orn 70 f

Arg - Har 77 f

Orn - Cit 82 f

Gly - Ser 87 f

Ala - Ser 92 f

UCS - His 97 f

I. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Während Talg und Schweiß als Produkte der Hautanhangsorgane sehr früh in physiologischer und chemischer Hinsicht eingehend untersucht wurden, blieben die wasserlöslichen Bestandteile der Hornschicht, obwohl sie für die vielfach untersuchten pH-Verhältnisse der Hautoberfläche und viele mikrobiologische Fragestellungen von großer Bedeutung sind, lange Zeit Stiefkind der dermatologischen Grundlagenforschung. Erst als erkennbar wurde, daß das Wasserlösliche nicht nur Schweißrückstand darstellt, sondern zum Teil im Laufe des Verhornungsprozesses entsteht (SPIER (37)), wandte sich das Interesse in stärkerem Maße den wasserlöslichen Inhaltsstoffen der Epidermis zu.

Die folgende Übersicht zeigt, welch großen Anteil die wasserlöslichen Substanzen, speziell die freien AS, an der Zusammensetzung des Stratum corneum haben:

	Analyse von Hornschicht-schabsel (Stratum disjunctum) in g/100g (SPIER (37),1955)	Analyse von Barriere-Hornzellen (Stratum conjunctum) in g/100g (SZAKALL (45))
Skleroproteine	54	58
Ätherlösliches	11,2	1-2,4
Wasserlösliches	26,3	42
Gehalt des WL an freien AS	45,8	42 (=7,6 gAS auf getrocknete Barriere umgerechnet)

KLOSS und SCHWARZ (9) fanden in wässrigen Extrakten epidermaler Verhornungsprodukte folgende Mittelwerte von AS und verwandten Substanzen (Tabelle 1,S.2).

Zur Herkunft der freien AS

Die ersten Untersucher (ROTHMAN und SULIVAN (24)) sahen als Quelle des Wasserlöslichen und damit auch der freien AS zumeist noch den Schweiß an, was verständlich ist, wenn man sich die

Tabelle 1: Mittelwerte von AS und verwandten Substanzen in normaler menschlicher Hornschicht. Maßeinheit: Mol/100Mol AS (KLOSS und SCHWARZ (9)).

Tau	0,32	Gly	16,12	Tyr	2,95
Asp	3,00	Ala	9,21	Phe	2,83
Thr	7,13	Val	3,81	Orn	2,87
Ser	23,20	Met	0,72	Lys	1,79
Glu	2,43	Ail	0,40	His	4,29
Cit	10,00	Ile	1,94	Arg	0,73
Pro	1,48	Leu	2,62	UCS	6,64

Tatsache vor Augen hält, daß zumindest die Hornschicht mit Inhaltsstoffen des in stark wechselnden Mengen produzierten Schweißes durchtränkt wird (SPIER (38)).

Tatsächlich enthält der Schweiß neben einer ganzen Reihe von organischen Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure auch AS. Mit Sicherheit sind folgende AS in normalem Schweiß enthalten: Arg, Thr, His, Ser, Glu, Asp, Pro, Met und Cys (HERRMANN (8)).

Als weitere Quelle der freien AS - zumindest an der Hautoberfläche - sind die Talgdrüsen in Betracht zu ziehen. SPIER und PASCHER (38) "fanden in exprimiertem Nasensammeltalg 3,5% freie AS, wobei allerdings Verunreinigung durch Hornschichtbestandteile mit Sicherheit vorliegt." Bei weitgehender Übereinstimmung des Talg-AS-Gehalts mit dem des Hautschabsels fanden sie im Talg eine beträchtlich höhere Konzentration von Glu und His, sowie eine niedrigere Konzentration von Ser und Thr.

Auf die Tatsache, daß das WL, speziell die freien AS der Hornschicht, zumindest nicht nur aus Schweiß- und Talgrückständen zu erklären sind, weisen verschiedene Befunde hin. So zeigten ROBERTS und FRANKL (19), daß das Epidermishorn von Mäusen, die keine Schweißdrüsen haben, Harnstoff enthält und reich an AS ist.

SZAKALL (45) konnte im Wasserextrakt von Stratum granulosum Phenylalanin und Leucin in gleicher Konzentration wie in Barriere-Hydrolysat nachweisen und erkannte: "Die Tatsache, daß

freie AS bereits im Stratum granulosum vorliegen, ist für die Beurteilung der Herkunft der freien AS von Bedeutung. Sollten diese AS aus dem Schweiß stammen, so müßten sie, um ins Stratum granulosum zu gelangen, von der Hautoberfläche kommend, nicht nur die Pars disjuncta, sondern auch die Barriere passieren." (Das Stratum corneum conjunctum wird von einigen Autoren auch als Barriere bezeichnet, weil es der Wasserabgabe nach außen, wie der Stoffaufnahme aus der Umwelt Widerstand entgegensetzt.) Bei seinen Untersuchungen stellte SZAKALL (45) fest, daß im Stratum conjunctum mit auffallender Konstanz bei verschiedenen Personen 42g Wasserlösliches pro 100g fettfreier Trockensubstanz enthalten sind.

Da die Menge des WL im Falle der Herkunft aus dem Schweiß je nach der Größe der Schweißbildung Schwankungen unterliegen müßte, schließt er daraus, daß es sich beim WL um einen physiologischen Bestandteil des frischverhornten Gewebes handelt, dessen Bildung nach physiologischen Gesetzen parallel mit der Hornbildung verläuft, und zeigt an Hand des Gehalts an Stickstoff, Amino-Stickstoff und Kohlenstoff, daß die Extraktstoffe bezüglich ihrer Abstammung nicht aus dem Schweiß hergeleitet werden können. Als unmittelbaren Ursprung nimmt er die Zellkerne an.

Nach GRÜNEBERG und SZAKALL (6) entstammen die wasserlöslichen Inhaltstoffe des Stratum corneum Kernen oder Zellen, die im Laufe der Verhornung zerlegt werden und zunächst Keratohyalinkörner bilden, welche dann ihren Inhalt im Stratum lucidum und in den Hornzellen gleichmäßig verteilen. Bei der Parakeratose mit ihren intakt bleibenden Zellen weist das Stratum corneum weniger wasserlösliche Inhaltstoffe auf.

Als Quelle des WL, speziell der freien AS, sind also einmal Schweißrückstände (nach SPIER (42) etwa 1/10 bis 3/10), vor allem aber die epidermalen Keratinisierungsprozesse anzusehen.

Die Bedeutung der freien Aminosäuren als Anteil des WL der HS ergibt sich aus ihrer Funktion innerhalb des Schutzorgans Epidermis.

Zur Funktion der freien AS

Der Schutz, den die Epidermis gegen äußere physikalische, chemische und bakterielle Einwirkungen bietet, wird wesentlich auch durch den Gehalt an freien AS im WL der HS gewährleistet.

Hierzu zählt die Aufrechterhaltung eines physiologischen Wassergehalts der Hornschicht, die verhindert, daß die Haut durch übermäßige Wasserabgabe austrocknet, spröde und rissig wird. Wenn am Wasserbindungsvermögen, der Hygroskopizität der HS auch in erster Linie Substanzen des WL wie Laktat und Pyroglutamat (SPIER (40)) beteiligt sind, dürfte doch die Wasserbindungsfähigkeit der freien AS, die von FOX und Mitarbeitern(5) mit 19,2 pro Hundert angegeben wird, nicht zu vernachlässigen sein.

Von größter Bedeutung sind die freien AS für das Alkalineutralisationsvermögen und für die Erhaltung des physiologischen pH-Werts der Hautoberfläche. Die freien AS üben eine Pufferfunktion durch Auffangen saurer und basischer Valenzen aus und sorgen damit für die relative Stabilität des Haut-pH-Werts (SZAKALL (45)).

Wegen der offensichtlichen Autoregulation des "Säuremantels" auch bei stark wechselnden Schweißraten wird dem Reservoir epidermogener saurer Valenzen in den tiefen Hornschichtlagen (Barriere) großes Gewicht beigemessen (SPIER (41)). Als Substrat desselben dürfte nach SCHWARZ (27) neben Asp und Glu vor allem Pyrrolidoncarbonsäure gelten, die in der Epidermis durch Dehydration von Glutaminsäure gebildet wird, eventuell auch auf oxydativem Wege aus Prolin entsteht (SPIER (42)).

Die Tatsache, daß der Oberflächen-pH-Wert der alternden Haut trotz abnehmenden Laktat-Gehalts zum Sauren tendiert (SALFELD (25)), spricht für eine ganz wesentliche Beteiligung epidermogener Säurevalenzen an der Aufrechterhaltung des aktuellen pH-Werts der Hautoberfläche (SCHWARZ (27)).

Ganz besonders wurden die freien AS des WL auch bei der Diskussion einer möglichen Selbstdesinfektion der Haut in Erwägung gezogen. So stellten SPIER und PASCHER (38) hinsichtlich der physiologischen Bedeutung der freien AS auf der Haut-

oberfläche fest: "Alle auf der Haut befindlichen pathogenen wie apathogenen Mikroorganismen haben sich mit der Anwesenheit eines hochkonzentrierten AS-Gemisches auseinanderzusetzen." RÖCKL (20) stellte die bakteriostatische Wirkung des "Säuremantels" fest. MIESCHER (13) machte bei Untersuchungen über die bactericide Wirkung von Hautfett die interessante Feststellung, daß ein in geeigneter Konzentration dem Hautfett zugesetztes AS-Gemisch die bactericide Wirkung des Hautfetts in vitro erheblich verminderte, wobei im einzelnen die basischen AS und unter ihnen vor allem His die Abtötungszeit für Streptococcus hämolyticus stark, die neutralen AS nur in geringem Maße verlängerten, während die sauren AS die bactericide Wirkung des Hautfetts im Gegenteil beschleunigten. Bactericide Eigenschaften schrieb RÖCKL (20) auch der Pyrrolidoncarbonsäure zu.

Eine weitere wichtige Schutzfunktion des Stratum corneum, die UV-Absorption (bei 265-270 nm), wird durch die Urocaninsäure gewährleistet. Dieses Stoffwechselprodukt des Histidins (SCHWARZ (33)), das in dieser Arbeit mitbestimmt wurde, geht durch Absorption von UV'Licht der angegebenen Wellenlänge aus der trans- in die cis-Form über.

Fragestellung

Als Überbleibsel der Keratinisierung gestatten die freien AS und die zugehörigen Verbindungen des WL gewisse Rückschlüsse auf die Verhornungsprozesse respektive ihre Störungen (SCHWARZ (27)). Bei der Untersuchung pathologischer Verhornungsprodukte wie Psoriasis-Schuppen (28), Ichthyosis-Schuppen und Callus (31), sowie klinisch unauffälliger Haut bei Neurodermitis (35) und mikrobiellem Ekzem (30) erkannte Schwarz (31): "Epidermale Verhornungsstörungen führen offenbar zu einer von der Norm quantitativ differenten Zusammensetzung der freien AS in den Keratinisationsprodukten."

Um sichere diagnostische Schlüsse aus Veränderungen in der AS-Zusammensetzung des WL der HS ziehen zu können, ist es erforderlich, diejenigen Faktoren zu kennen, die Einfluß auf die Konzentration der freien AS nehmen und sie in ihrer Bedeutung für die Variabilität der freien AS richtig einzuschätzen.

Während für die Schweißsekretion eine Abhängigkeit von der Lokalisation nachgewiesen ist - es zeigen sich charakteristische quantitative Unterschiede in verschiedenen Gebieten der Hautoberfläche, bedingt durch die Zahl der Schweißdrüsen pro cm^2 (HERRMANN(8)) - ist bisher für die Konzentration der freien AS der Haut eine Abhängigkeit von der Lokalisation nur insofern sicher aufgezeigt worden, als AS-Konzentration und HS-Dicke miteinander korrelieren (SCHAAF (26)).

Die Frage einer darüberhinausgehenden Lokalisationsabhängigkeit, einer lokalen Variabilität der freien AS soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Von entscheidender Bedeutung für die sichere Beurteilung der relativen AS-Konzentration im WL der HS ist es außerdem zu wissen, ob sich das Konzentrationsmuster der freien AS bei verschiedenen VP nur unter pathologischen Bedingungen , also etwa im Rahmen von Hautkrankheiten unterscheidet, oder ob bereits unter Physiologischen Bedingungen Unterschiede bestehen. Eine individuelle Variabilität der freien AS wäre unter Umständen auch im außermedizinischen Bereich von Interesse. MÜLLER (14) schreibt hierzu: "Man könnte sich vorstellen, daß die Konzentrationen der AS des WL sozusagen genetisch determiniert sind. Diesem Aspekt ließen sich vom kriminologischen Standpunkt aus interessante Seiten abgewinnen. Durch einige Hautschüppchen könnte jemand identifiziert werden."

Neben der individuellen Variabilität sollen in dieser Arbeit schließlich auch noch temporäre Einflüsse auf die relative Konzentration der freien AS untersucht werden.

SPIER und PASCHER (43) berichten, daß verschiedene Komponenten des Hautschabselinhalts saisonabhängig sind. Im Winter fand sich mehr Ätherlösliches und weniger Wasserlösliches als im Sommer.

SCHWARZ (27) untersuchte bei 20- bis 80-jährigen VP Altersveränderungen der Haut hinsichtlich des Gehalts und der Zusammensetzung der freien AS und fand eine signifikante Vermehrung der freien AS insgesamt, sowie eine Verminderung für Thr, Glu, Cit, Harnstoff und Milchsäure.

Im Gegensatz zu SCHWARZ soll hier geprüft werden, ob sich auch innerhalb kurzer Zeitspannen (1-3 Monate) Veränderungen in der relativen AS-Konzentration im Stratum corneum derselben VP ergeben.

In der vorliegenden Arbeit soll also der Anteil der individuellen, lokalen und temporären Variabilität an der Gesamtvariabilität der freien AS des Stratum corneum gesunder menschlicher Haut untersucht werden.

II.MATERIAL und METHODE

1. Materialgewinnung

Zur Materialgewinnung wurden bei 19 männlichen und 12 weiblichen Versuchspersonen im Alter von 19 bis 33 Jahren (Mittel: 24 Jahre) Hautabrisse gemacht. Die verwendete Abrißmethode wurde von WOLF 1935 eingeführt und von SZAKALL (45) weiterentwikkelt. Der Abriß erfolgte an den beiden Unterarminnenseiten und den beiden Schulterblättern, also an Hautarealen, die in der Regel wenig behaart sind und für die Ermittlung von lokalen Unterschieden in der relativen Konzentration der freien AS ausreichende räumliche Entfernung voneinander besitzen. Der Abriß wurde dreimal im Abstand von etwa einem Monat an exakt denselben Stellen durchgeführt. Dieser zeitliche Abstand wurde gewählt, da ein längerer Zeitraum die Verfügbarkeit der VP in Frage gestellt hätte, ein kürzerer jedoch die temporären Unterschiede in der relativen Konzentration der freien AS durch Interferenz mit abrißbedingten Regenerationsprozessen in der Epidermis hätte beeinträchtigen können. Nach STÜTTGEN und SCHÄFER (48) benötigt die vollständige Regeneration der Epidermis 28 Tage.

Die Abrißstelle an der volaren Unterarmseite wurde folgendermaßen markiert: auf der Mittelsenkrechten der mittleren Handwurzelbeugefalte wurde im Abstand von 4 cm zur mittleren Beugefalte eine Strecke von 12 cm Länge mit Kugelschreiber markiert und jeweils auf der ulnaren Seite dieser Linie abgerissen.

Die Abrißstellen am Rücken waren folgendermaßen definiert: von 2 symmetrischen Punkten am Rücken (5 cm caudal und 5 cm lateral beidseits des 7. Halswirbeldorns) wurde eine Strecke von 12 cm senkrecht nach unten abgetragen. Der Abriß erfolgte medial von dieser Markierungslinie.

Die Klebestreifen (Tesafilm 104, Fa. Beiersdorff) von 1,2 cm Breite und ca 20 cm Länge wurden exakt auf das markierte Hautareal aufgebracht, mit Hilfe eine jeweils frischen Wattebauschs (um Verunreinigungen des Klebestreifens zu vermeiden)

fest gestrichen und abwechselnd einmal oben, einmal unten beginnend abgezogen. Der Wechsel der Abrißrichtung ist erforderlich, um einen gleichmäßigen Abriß der Hornschicht zu gewährleisten. Der Abriß wurde solange wiederholt, bis die ersten Mikroglanzstellen auftraten, die das Erreichen des Stratum granulosum anzeigen (SCHAAF (26)). Es wurde so das gesamte Stratum corneum abgerissen und in Form von Hautschüppchen bzw. -fetzchen auf den Tesastreifen gewonnen.

Bei stark schwitzenden Probanden löste sich zum Teil das Stratum corneum in Fetzen ab, so daß Glanzstellen in einigen Fällen bereits nach 3 Abrissen auftraten, während bei Probanden mit sehr trockener Haut dazu bis zu 20 Abrisse nötig waren.

Jeweils der erste von einer Hautstelle gewonnene Klebestreifen wurde verworfen, um Verunreinigungen der Haut mit einiger Sicherheit ausschließen zu können. Da absolute Konzentrationen der freien AS im Rahmen dieser Arbeit nicht interessierten (siehe S.13), konnte der durch das Verwerfen des ersten Abrißstreifens bedingte Verlust an Hornschichtmaterial hingenommen werden.

Die restlichen Klebestreifen wurden nach dem Abreißen auf die Länge von 12 cm zugeschnitten und die beiden Enden verworfen, da sie durch die Farbmarkierung der Haut und durch den Untersucher beim Aufkleben und Abziehen verunreinigt worden waren.

Der so verbliebene Teil der von einer Abrißstelle stammenden Klebestreifen wurde in Stückchen von 1 cm Länge geschnitten und mittels einer Pinzette in Glasfläschchen mit 3 ml Elutionslösung gebracht, wobei darauf zu achten war, daß die einzelnen Stückchen nicht zusammenklebten und so die Elution der freien AS behinderten.

Die Tesafilmstückchen verblieben 2 Wochen in der Elutionsflüssigkeit - die Fläschchen waren während dieser Zeit im Kühlschrank bei $+3^{\circ}C$ deponiert, um eine bakterielle Zersetzung des Eluats nach Möglichkeit zu verhindern. Auf ein Schütteln der Proben während der Elutionszeit wurde verzichtet, da die Elutionsausbeute an freien AS nach BAUER (1) damit nur unbedeutend verbessert wird. Nach Ablauf der zwei Wochen wurde das Eluat in Plastikfläschchen abgeschüttet und darin bis zur

Weiterverarbeitung eingefroren.

Zusammensetzung der Elutionslösung

10 ml 1n HCl wurden zusammen mit 2 ml 2,5 uMol Norleucin und 1 ml 30% Brij 35 mit bidestilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Salzsäure wurde zugesetzt, um eine gute Löslichkeit der AS zu erreichen und der pH-Wert für die sich anschließende chromatographische Bestimmung vorzubereiten. Norleucin sollte als interner Standard dienen, wurde dann aber wegen versehentlicher Konzentrationsungenauigkeiten bei der Herstellung der Elutionslösung als socher unbrauchbar. Es wurde aus diesem Grunde ein externer Standard in Form von Testgemischen verwendet. Brij 35 (179g Polyoxyäthylenlauryläther in 525 ml aqua bidest.) diente zur Herabsetzung der Grenzflächenspannung.

2. Fragebogen zur Erhebung der Personenmerkmale der VP

Um eine Ursachenklärung der individuellen Variabilität der freien AS durchführen zu können, wurden diejenigen Personenmerkmale von den VP erfragt, die Einfluß auf die Konzentration der freien AS haben können. Neben genetischen Merkmalen wie Geschlecht, Augenfarbe und Haarfarbe sind hierbei auch exogene Merkmale wie Badezusätze, Kohlehydrat- und Eiweißkonsum von Interesse, die bereits von MÜLLER (14) durch Faktorenanalyse als Einflußgrößen auf die Konzentration der freien AS ermittelt wurden.
Zur Erhebung der Personenmerkmale wurde folgender Fragebogen verwendet:

F R A G E B O G E N

lf.Nr.d.VP	
Name	
Alter	
Geschlecht (GS)	+ = weiblich, - = männlich
Gewicht (GW)	angegeben in Kilogramm
Größe (GR)	angegeben als Körpergröße in cm minus 100 cm
Konstitution (KO)	1 = Astheniker, 2 = Mitteltyp 3 = Athlet, 4 = Pykniker

Fortsetzung des Fragebogens

Ernährungszustand (ER)	1 = abgemagert, 2 = ausreichend, 3 = gut, 4 = adipös
Augenfarbe (AU)	1 = grün, 2 = braun, 3 = blau, 4 = grün
Haarfarbe (HF)	1 = blond, 2 = brünett, 3 = braun, 4 = schwarz
Behaarung (BH)	1 = schwach, 2 = nomal, 3 = stark
Hautfarbe (HA)	1 = hell, 2 = normal, 3 = dunkel
Schweißneigung (SC)	1 = gering, 2 = normal, 3 = stark
Status seborrhoicus (TG)	1 = trocken, 2 = normal, 3 = fett
Badehäufigkeit (BT)	angegeben als Badehäufigkeit pro Woche
Badezusätze (ZU)	- = werden nicht verwendet, + = werden verwendet
Badedauer (ZE)	angegeben in Minuten
Salzkonsum (SA)	1 = wenig, 2 = normal, 3 = viel
Fettkonsum (FE)	1 = wenig, 2 = normal, 3 = viel
Kohlehydratkonsum (KH)	1 = wenig, 2 = normal, 3 = viel
Eiweißkonsum (EI)	1 = wenig, 2 = normal, 3 = viel
Trinkmenge (TR)	1 = wenig, 2 = normal, 3 = viel

Waren bei der Auswertung des Fragebogens (siehe Tabelle 2) Personenmerkmale mit den angegeben Merkmalsqualitäten nicht eindeutig zu charakterisieren, so wurden zwei Merkmalsqualitäten kombiniert, um die Zwischenstufe zwischen den beiden Qualitäten zu beschreiben, z.B. Augenfarbe 34 = blaugrün, Badehäufigkeit 23 = 2 bis 3 mal pro Woche.

3. Methode zur Bestimmung der Konzentration von UCS, Har und freien AS

Urocaninsäure wurde in 0,1n HCl photometrisch bei 268 nm gemessen (100µl Hauteluat + 2ml 0,1n HCl).
Harnstoff wurde photometrisch bei 546 nm durch Ureasereaktion bestimmt, (Testkombination Boehringer Mannheim). Ein Blindwert wurde nicht ermittelt. Da die Har-Bestimmung indirekt durch Bestimmung des Spaltprodukts Ammoniak erfolgt (Har wird unter Einwirkung des Enzyms Urease in Ammoniak und CO_2 gespalten), ist zur Beurteilung der Har-Werte eine etwaige Verfälschung durch bereits vorbestehenden Ammoniak zu berücksichtigen.

Die freien AS wurden in einer Probemenge von 200µl durch säulenchromatische Analyse nach dem 2 Säulen-Li-Verfahren mit dem Technikon AS-Analysator TSM 1 bestimmt.
Daten der säulenchromatischen Analyse:

Säule	Maße (mm)	Temperatur	Chromobeads
saure/neutrale AS	405 x 5	315,15 K	1-2-01-12
basische AS	255 x 5	334,65 K	1-2-02-8

Bei diesem analytischen Verfahren werden die freien AS säulenchromatographisch getrennt. Das farbige Reaktionsprodukt der einzelnen AS mit Ninhydrin wird photometrisch gemessen und so die Konzentration der betreffenden AS bestimmt.

Um verschiedene Chromatogramme ein- und derselben Probe miteinander vergleichen zu können (eine Analysenwiederholung einzelner Gruppen von AS wurde erforderlich, wenn die Chromatogramme nur teilweise auswertbar waren), wurde in regelmäßiger Folge eine Analyse von Testgemischen mit einer Analysenmenge von 50µMol je Substanz durchgeführt. An Hand der Testchromatogramme wurden Korrekturfaktoren ermittelt, die eine Umrechnung der Rohwerte und damit einen direkten Vergleich der AS-Konzentrationen der verschiedenen Chromatogramme ermöglichten.
Folgende AS wurden ausgewertet:

Asp	Gly	Tyr
Thr	Ala	Phe
Ser	Cit	Orn
Asn	Val	Lys
Glu	Ile	His
Pro	Leu	Arg

4. Methode zur Auswertung

Die bei der Analyse erhaltenen Chromatogramme wurden auf Lochstreifen aufgenommen und automatisch mit Hilfe des Rechenprogramms CHROMA (PRATZEL (17)) von Herrn Dr.PRATZEL ausgewertet. Zu Vergleichszwecken erfolgte eine zusätzliche Auswertung durch

Messung von Peakhöhe und -breite.

Ziel der Arbeit war es, einige Faktoren aufzuzeigen, die für die Variabilität der freien AS, sowie UCS und Har im Stratum corneum der menschlichen Haut mitverantwortlich sind. Es kam also darauf an, Konzentrationsänderungen der genannten Substanzen durch den Einfluß von z.B. Abrißstelle und Abrißzeitpunkt zu erklären. Da lediglich Konzentrationsänderungen nachgewiesen werden sollten, genügte es, die Relationen der untersuchten Stoffe zueinander zu untersuchen. Auf die Ermittlung absoluter Werte konnte deshalb verzichtet werden.

Zur Berechnung der relativen Konzentrationen der freien AS (angegeben in Mol pro 100 Mol Gesamt-AS) wurden die absoluten Konzentrationen (Mol/cm^2 Hautfläche) der untersuchten AS (siehe S.12) summiert und sowohl die einzelnen freien AS, als auch UCS und Har anteilig an der Molsummenzahl der freien AS angegeben. UCS und Har wurden also an der Gesamtsumme der freien AS nicht beteiligt.

III. ERGEBNISSE

Die Bezeichnung "freie AS" soll im Folgenden alle untersuchten Substanzen des WL umfassen, also neben den freien AS im eigentlichen Sinn auch ihre Stoffwechselprodukte UCS und Har.

Die nach Ausschaltung aller vermeidbaren Fehlerquellen mit der beschriebenen Methode erzielten Ergebnisse sind in den Tabellen 2 bis 8 niedergelegt (S.19 ff):

Tabelle 2 (S.19/20) gibt einen Überblick über die Merkmale der 31 VP, mit deren Hilfe versucht wurde, eine durch genetische sowie durch exogene Faktoren bedingte individuelle Variabilität der freien AS aufzudecken. Neben Erbfaktoren (z.B. Augenfarbe, Haarfarbe) sind hier vor allem Lebensgewohnheiten der VP einbezogen worden, die möglicherweise Einfluß auf die relative Konzentration der freien AS nehmen (z.B. Ernährung, Badegewohnheiten).

Tabelle 3 (S.21/22) führt die Personenmittelwerte der freien AS in Mol/100Mol auf. Die Personenmittelwerte entstehen als Mittel der 12 Werte, die von der einzelnen VP für die betreffende AS erhalten wurden.

Tabelle 4 (S.23) liefert einen Überblick über die Mittelwerte der freien AS in Mol/100Mol an den vier Abrißstellen (rechter und linker Unterarm, sowie rechte und linke Schulter). Diese Stellen-Mittelwerte sind aus den Einzelwerten der jeweiligen AS gebildet, die von den 31 VP an den drei Abrißterminen gewonnen wurden (also 93 AS-Werte/Stellen-Mittelwert).

Tabelle 5 (S.24) enthält die Mittelwerte der freien AS in Mol/100Mol an den drei Abrißterminen (April, Mai, Juni). Diese Zeitmittelwerte sind aus den Einzelwerten der jeweiligen AS gebildet, die von den 31 VP an den 4 Abrißstellen gewonnen wurden (also 124 AS-Werte pro Zeit-Mittelwert).

Tabelle 6 (S.25) gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Varianzanalyse, die für jede einzelne der 20 freien AS

untersuchte, ob eine signifikante Beteiligung von individueller, örtlicher (Arm/Schulter), lokaler (rechts/links) bzw. zeitlicher Variabilität an der Gesamtvariabilität der freien AS besteht.

Der leichteren Verständlichkeit wegen wurde auf die Darstellung der F-Werte (Maßzahlen für die Signifikanz) verzichtet, und statt dessen durch die Zahl von 0 - 3 Kreuzen angegeben, mit welcher Signifikanz der jeweilige Faktor Anteil an der Gesamtvarianz der freien AS hat.
Untere Grenze für die Signifikanz der ermittelten F-Werte (P=1%. P=Irrtumswahrscheinlichkeit=die Wahrscheinlichkeit, mit der die Signifikanz eines aufgefundenen F-Werts fälschlich angenommen wird) ist bei 30/62 Freiheitsgraden der Wert 2,03 und bei 62/62 Freiheitsgraden der Wert 1,84.
Die Berechnungen der Varianzanalyse wurden von Herrn Dr. PRATZEL durchgeführt.

Tabelle 7 und Tabelle 8 (S.26/27) stellen die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen von je zwei AS dar, die an einer gemeinsamen chemischen Reaktion beteiligt oder gemeinsamer Herkunft sind.

Für die Korrelationsuntersuchungen wurden die Mol/100Mol-Werte des jeweils untersuchten AS-Paars von jeder einzelnen VP in ein Koordinatensystem eingezeichnet, wobei auf der Abszisse die Mol/100Mol-Werte der einen, auf der Ordinate die Mol/100Mol-Werte der anderen AS aufgetragen wurden (Abbildungen siehe Anhang). Die Markierung der Werte im Koordinatensystem erfolgte mit den Ziffern 1 bis 12. Von jeder VP liegen für jede der 20 untersuchten AS 12 Einzelwerte vor, da die 4 verschiedenen Hautstellen zu 3 verschiedenen Zeiten abgerissen wurden. Die Ziffern 1 - 4 symbolisieren die AS-Werte der 4 Abrißstellen vom ersten Abrißtermin, die Ziffern 5 - 8 die AS-Werte der 4 Abrißstellen vom zweiten Abrißtermin, die Ziffern 9 - 12 schließlich die AS-Werte der 4 Abrißstellen vom dritten Abrißtermin.

Aus der Ziffer im Koordinatensystem ist deshalb klar abzulesen, wie sich die Werte des untersuchten AS-Paars an einem bestimmten Abrißtermin oder Abrißort zueinander verhalten, ob z.B. der Wert der einen AS zunimmt, wenn der Wert der anderen AS abnimmt, oder an einer bestimmten Abrißstelle die eine AS immer hohe, die andere jedoch niedrige Werte hat u.s.w..

Diese durch die 12 Ziffern im Koordinatensystem markierten Punkte werden im folgenden als Koordinatenpunkte des jeweiligen AS-Paars bezeichnet.

Neben dem Korrelationstyp (positive, negative oder nicht nachweisbare Korrelation) wird in Tabelle 7 und 8 für jedes AS-Paar angegeben, innerhalb welcher Grenzwerte sich Molsumme (bei negativer Korrelation) bzw. Molverhältnis (bei positiver Korrelattion) der beteiligten AS bewegen.

Zusätzlich werden dann noch die Prävalenzen sowohl der Molsumme ($AS_1 + AS_2$), als auch der Einzel-AS innerhalb der Molsumme angegeben bezüglich der Abrißlokalisation und des Abrißtermins, im Beispiel: die Molsumme (Ala + Ser) ist am Arm stets größer als an der Schulter, die Schulter-Werte von Asp sind größer als die Armwerte.

Die angeführten Grenzwerte und Prävalenzen geben ebenfalls Hinweise auf eine bestehende lokale bzw. temporäre Variabilität.

Tabelle 7 (S.26) enthält die aufgefundenen Negativkorrelationen. Es handelt sich um die AS-Paare Asp-Ala, Arg-Orn, Arg-Har und Orn-Cit.

Die Konzentrationen der Einzel-AS dieser AS-Paare verhalten sich gegensinnig, einem hohen Arg-Wert entspricht z.B. ein niedriger Orn-Wert und umgekehrt. Zeichnet man bei den einzelnen VP die Gerade, um welche die Koordinatenpunkte des jeweiligen AS-Paars streuen, so findet man, daß diese Gerade in etwa beide Koordinaten in einem Winkel von 45° schneidet (siehe Abb.1). Die Errechnung einer Regressionsge-

rade wurde nicht durchgeführt.
Diese von mir eingezeichnete Gerade läßt sich für jede einzelne VP durch den Wert der Molsumme des jeweiligen AS-Paars beschreiben: $(AS_1 + AS_2) = konst.$, z.B. VP 1 : (Orn + Arg) = 7,-.

Das gegensinnige Verhalten der Konzentrationen der beiden AS des jeweiligen AS-Paars könnte dadurch erklärt werden, daß die beteiligten AS im Rahmen einer chemischen Reaktion ineinander übergeführt werden, also zwischen den beiden AS ein Präcursor-Produkt-Verhältnis besteht (in unserem Beispiel wird Arg im Rahmen des Harnstoffzyklus unter Einwirkung der Arginase in Orn und Har gespalten). Die unterschiedliche Gleichgewichtslage der chemischen Reaktion könnte dann die unterschiedlichen Konzentrationen der Einzel-AS innerhalb der konstanten Molsummen erklären.

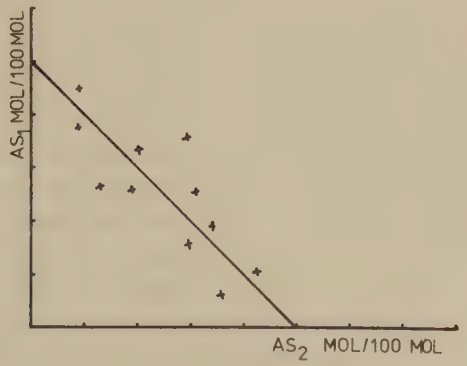

Abb.1: Bei den aufgefundenen Negativkorrelationen streuen die Koordinatenpunkte in etwa um eine Gerade, welche die beiden Koordinaten in einem Winkel von 45° schneidet.

Tabelle 8 (S.27) enthält die aufgefundenen Positiv-Korrelationen. Es handelt sich um die AS-Paare Gly-Ser, Ala-Ser und UCS-His.

Die Einzel-AS dieser AS-Paare verhalten sich hinsichtlich ihrer Konzentration gleichsinnig, d.h. wenn die eine AS in hoher Konzentration vorliegt, zeigt auch die andere eine hohe Konzentration; umgekehrt werden beide miteinander in einer niedrigen Konzentration auftreten. Die Koordinatenpunkte des betreffenden AS-Paars streuen dementsprechend um eine Gerade des Koordinatensystems (Abb. 2, S.18) deren Steigung durch das konstante Verhältnis der Werte von AS_1 und AS_2 gegeben ist.

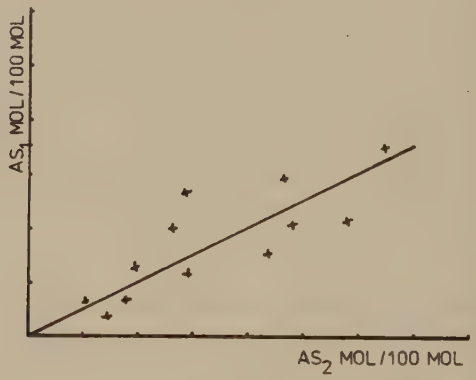

Abb. 2: Bei den aufgefundenen Positiv-Korrelationen streuen die Koordinatenpunkte des betreffenden AS-Paars um eine Gerade, deren Steigung durch das konstante Verhältnis der Werte von AS_1 und AS_2 gegeben ist.

Eine weitere Tabelle, die einen Vergleich der eigenen Werte mit Ergebnissen eines anderen Autors darstellt, sowie drei andere, die zur Diskussion der Ursachen der Personenvariabilität beitragen sollen, werden im Rahmen der Diskussion gebracht.

Tabelle 2: Genetische und exogene Merkmale der 31 VP, an Hand derer die Personenvariabilität der freien AS untersucht wurde.

VP	GS	GW	GR	KO	ER	AU	HF	BH	HA	SC	TG	BT	ZU	ZE	SA	FE	KH	EI	TR
1	-	89	80	34	4	3	3	12	2	3	23	3	-	20	2	1	3	3	3
2	-	74	71	23	34	1	2	2	2	23	2	23	-	20	2	2	2	2	2
3	+	58	59	2	3	1	4	2	2	2	2	7	+	15	1	1	1	23	2
4	-	62	73	3	3	3	1	2	2	12	3	3	-	30	2	3	2	3	23
5	-	65	68	23	3	34	2	23	23	2	23	3	-	15	2	12	12	2	2
6	+	62	60	4	34	3	3	3	2	2	23	7	-	10	2	2	1	1	2
7	-	70	75	2	3	13	3	3	2	2	2	34	-	30	3	1	2	23	3
8	-	73	77	2	3	1	1	2	1	3	3	7	-	5	2	12	3	2	2
9	+	53	60	2	3	2	4	3	3	1	3	3	-	30	3	12	2	3	3
10	-	66	69	2	3	2	3	2	2	3	1	2	-	20	2	12	3	2	3
11	+	58	71	12	3	3	1	2	1	2	2	2	-	10	3	12	1	2	3
12	+	65	69	24	34	3	1	23	2	2	23	4	-	45	3	12	23	2	2
13	-	62	71	1	3	2	4	3	3	3	1	2	-	25	2	12	1	2	1
14	+	49	68	12	3	1	1	2	1	2	3	7	-	15	3	12	2	2	3
15	-	76	83	13	3	12	4	2	2	23	12	7	-	20	12	3	2	23	2
16	+	51	67	2	3	13	3	1	2	1	3	2	+	20	2	12	2	3	2
17	-	60	68	1	2	3	3	2	2	2	23	7	-	5	2	12	1	2	12
18	-	67	80	13	3	2	4	23	3	2	23	2	-	10	2	12	2	2	12
19	+	60	65	24	4	3	1	2	2	12	2	34	-	10	2	12	23	2	12
20	+	54	68	12	3	13	4	2	2	2	1	7	-	10	2	12	3	2	12
21	-	80	89	1	3	2	3	12	2	3	2	7	-	3	3	3	3	3	3

Fortsetzung Tabelle 2

VP	GS	GW	GR	KO	ER	AU	HF	BH	HA	SC	TG	BT	ZU	ZE	SA	FE	KH	EI	TR
22	-	80	85	23	34	3	3	1	2	2	12	23	-	30	3	1	3	2	2
23	-	62	79	12	2	2	3	2	12	12	2	7	-	5	2	12	2	2	3
24	-	54	60	1	3	34	2	12	2	3	23	3	+	45	2	12	2	2	3
25	+	52	66	12	3	2	3	2	2	2	2	2	+	120	2	12	3	2	12
26	-	65	71	23	3	34	1	2	2	2	2	12	-	10	1	3	3	2	2
27	-	68	76	3	34	34	1	3	2	2	2	7	-	3	2	12	1	2	2
28	+	55	61	24	4	3	3	2	2	23	3	1	-	30	23	3	1	23	12
29	-	67	80	2	3	2	4	3	3	2	2	4	-	20	2	12	1	2	3
30	+	47	57	2	34	1	3	12	2	3	2	7	+	15	2	12	1	3	3
31	-	80	81	23	3	23	1	23	2	2	3	1	-	30	2	12	2	2	12

Tabelle 3: Personenmittelwerte der freien AS in Mol/100Mol
(12 AS-Werte/Personenmittelwert)

VP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
UCS	2,69	2,76	2,80	4,70	3,84	3,00	4,34	2,37	3,49	2,75	4,02	3,87	3,93	2,38	1,86	4,56
Har	4,76	4,20	2,98	2,38	1,88	3,34	4,58	3,18	1,73	4,68	2,64	3,22	2,62	3,06	4,75	2,55
Asp	4,12	5,19	6,30	4,26	5,34	6,15	6,01	4,68	6,11	4,69	5,06	4,58	4,28	6,81	6,48	4,54
Thr	6,58	6,51	6,39	6,79	6,14	6,56	5,78	6,73	5,90	6,76	7,96	6,71	6,49	6,27	5,23	7,32
Ser	27,02	26,26	27,94	29,38	29,39	27,33	27,23	25,71	29,61	26,02	24,77	26,39	27,81	24,54	24,55	28,30
Asn	0,88	0,52	0,64	0,12	0,59	0,66	0,69	0,47	0,64	0,52	0,52	0,74	0,84	0,80	0,94	0,52
Glu	4,51	3,87	3,50	3,54	3,74	3,67	4,31	3,76	3,39	3,49	2,04	3,16	3,92	3,50	6,23	2,15
Pro	0,51	0,41	0,50	0,65	0,62	0,55	0,74	0,45	0,51	0,39	0,68	0,64	0,53	0,60	0,19	0,64
Gly	14,09	13,77	15,33	14,38	14,69	14,53	14,94	14,07	14,94	14,60	15,57	12,75	15,86	14,36	12,61	15,15
Ala	9,57	9,11	8,87	10,67	9,87	9,00	7,99	9,83	9,20	9,20	7,68	9,55	9,60	7,64	6,79	9,06
Cit	6,73	7,38	7,00	10,35	7,58	7,69	8,06	6,95	10,64	8,87	8,65	9,58	7,23	8,85	3,13	9,10
Val	2,35	2,26	2,50	2,44	2,40	2,40	2,27	2,45	2,46	2,40	2,53	2,58	2,62	2,32	2,52	2,83
Ile	1,39	1,13	1,23	1,94	1,23	1,32	1,41	1,40	1,34	1,33	1,53	1,43	1,30	1,29	1,82	1,58
Leu	1,39	1,07	1,14	1,10	1,13	1,21	1,33	1,30	1,26	1,43	1,49	1,19	1,32	1,14	2,20	1,30
Tyr	2,03	1,98	1,69	1,92	1,78	1,65	2,16	2,05	1,73	2,12	2,61	2,07	1,71	2,02	2,69	2,23
Phe	0,89	1,01	0,66	0,75	0,79	1,27	1,05	0,96	0,98	1,02	1,63	1,01	1,43	0,88	1,62	1,23
Orn	3,60	4,06	5,48	3,10	3,02	2,74	3,29	3,12	2,45	2,45	4,82	3,35	4,84	3,63	2,18	2,55
Lys	2,07	1,82	1,28	1,70	1,58	1,92	2,05	1,69	1,83	1,99	2,71	2,31	1,77	1,86	2,19	1,95
His	7,82	8,30	6,25	4,60	6,20	6,80	7,52	8,91	5,04	8,51	7,44	8,17	5,34	9,91	9,92	5,85
Arg	4,08	4,92	3,04	1,97	3,60	4,14	2,79	5,08	1,61	3,81	1,89	3,39	2,75	3,20	8,28	3,32

Fortsetzung Tabelle 3

VP	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
UCS	3,67	3,71	3,23	3,92	2,13	5,03	3,28	2,78	3,47	3,31	3,41	3,26	4,57	3,60	3,68
Har	2,09	3,25	2,40	2,72	5,80	3,69	2,72	1,59	1,79	4,65	2,24	3,03	2,91	4,61	3,29
Asp	5,18	4,79	4,71	4,63	5,06	4,72	4,81	3,89	3,33	6,10	6,09	6,00	4,91	3,86	4,42
Thr	6,63	6,33	6,95	6,43	6,11	6,87	6,53	6,29	6,11	6,59	6,30	6,11	6,42	6,51	6,49
Ser	27,08	29,21	28,17	29,12	26,87	25,05	28,29	29,81	29,65	26,27	30,62	28,72	28,40	27,23	29,19
Asn	1,41	0,70	0,75	0,68	0,78	1,06	1,33	0,66	0,80	0,91	0,78	0,76	0,71	0,52	0,58
Glu	3,95	3,78	5,07	3,62	5,48	3,39	3,90	3,22	2,29	3,67	3,50	3,16	3,44	3,40	2,70
Pro	0,51	0,59	0,63	0,56	0,32	0,64	0,51	0,51	0,60	0,52	0,49	0,52	0,62	0,76	0,65
Gly	12,52	14,60	14,92	15,27	14,42	14,24	14,32	15,38	15,92	15,20	14,80	14,83	14,37	14,21	15,80
Ala	11,25	9,01	9,03	11,18	8,90	7,29	10,15	10,45	10,39	8,27	8,72	8,80	9,26	10,34	10,38
Cit	6,22	8,15	8,25	4,30	7,61	7,18	6,96	7,62	9,74	9,02	5,84	8,52	8,34	8,74	10,64
Val	2,62	2,30	2,61	2,45	2,32	2,21	2,33	2,46	2,77	2,42	2,48	2,30	2,61	2,26	2,52
Ile	1,37	2,34	1,32	1,33	1,46	1,35	1,20	1,30	1,41	1,30	1,36	1,27	1,31	1,17	1,46
Leu	1,13	1,23	1,93	1,06	1,40	1,63	1,09	1,12	1,17	1,39	1,17	1,17	1,28	1,06	1,36
Tyr	1,87	1,86	1,89	1,83	2,09	2,63	1,87	1,77	1,88	2,08	1,67	1,83	2,00	1,90	1,73
Phe	0,69	0,90	0,87	0,62	1,07	1,56	0,72	0,82	0,86	1,00	0,90	0,84	0,93	0,81	0,94
Orn	3,78	2,76	2,66	4,11	2,71	5,60	3,47	2,05	2,51	3,77	2,19	2,69	4,43	4,63	2,53
Lys	1,61	1,50	1,66	1,62	1,53	3,22	1,61	1,68	1,72	2,00	1,35	1,82	2,58	1,87	1,82
His	5,99	5,77	5,57	6,01	8,41	7,64	6,27	7,27	6,29	6,79	6,00	6,26	4,65	7,19	4,87
Arg	5,91	3,61	2,80	4,87	2,94	3,19	4,35	3,45	2,26	2,34	5,29	4,05	3,37	3,08	1,54

Tabelle 4: Mittelwerte der AS von den Abrißstellen 1 - 4

AS	Mittelwert von der Abrißstelle			
	1	2	3	4
UCS	3,26	3,18	3,55	3,72
Har	2,56	2,94	3,66	3,64
Asp	4,40	4,76	5,61	5,49
Thr	6,46	6,35	6,40	6,68
Ser	28,25	29,43	26,29	26,45
Asn	0,67	0,71	0,87	0,63
Glu	3,28	3,26	3,92	4,15
Pro	0,59	0,61	0,50	0,49
Gly	14,91	14,97	14,10	14,38
Ala	10,27	9,96	8,35	8,44
Cit	7,19	6,86	8,72	8,81
Val	2,54	2,51	2,36	2,38
Ile	1,35	1,33	1,35	1,60
Leu	1,23	1,22	1,42	1,30
Tyr	1.84	1,80	2,09	2,17
Phe	0,90	0,92	1,07	1,06
Orn	4,35	4,43	2,73	1,97
Lys	1,78	1,61	2,09	2,02
His	6,49	6,18	7,37	7,24
Arg	3,09	2,67	4,27	4,26

Tabelle 5: Mittelwerte der AS von den Abrißterminen 1 - 3
(April, Mai, Juni)

AS	Mittelwert von dem Abrißtermin		
	1	2	3
UCS	3,71	3,82	3,25
Har	2,84	3,32	3,44
Asp	4,60	5,44	5,15
Thr	6,46	6,50	6,46
Ser	27,18	27,74	27,89
Asn	0,7o	0,60	0,86
Glu	3,70	3,90	3,36
Pro	0,52	0,55	0,57
Gly	14,92	14,50	14,34
Ala	9,47	9,19	9,10
Cit	7,89	7,75	8,05
Val	2,53	2,48	2,33
Ile	1,52	1,48	1,21
Leu	1,31	1,35	1,22
Tyr	1,98	1,95	2,00
Phe	0,96	0,97	1,03
Orn	3,13	3,24	3,73
Lys	1,80	1,82	2,01
His	7,08	6,67	6,72
Arg	3,81	3,43	3,48

Tabelle 6: Ergebnisse der Varianzanalyse zum Einfluß verschiedener Faktoren auf die Variabilität der relativen AS-Konzentrationen

xxx sehr hoch signifikant
xx hoch signifikant
x signifikant mit $0{,}001 < P < 0{,}01$
\- nicht signifikant

AS	VK	verschiedene VP	verschiedene Hautregionen (Unterarm - Rücken)	Seiten-unterschied (rechts - links)	Termin-unterschied (monatliche Wiederholung der Messung)
UCS	0,34	xxx	xx	-	xx
Har	0,66	xx	x	-	-
Asp	0,37	xx	xx	-	x
Thr	0,17	x	-	-	-
Ser	0,15	x	x	-	-
Asn	0,91	xx	-	x	xx
Glu	0,41	xx	xx	-	-
Pro	0,50	x	-	-	-
Gly	0,14	-	-	-	-
Ala	0,21	xxx	xxx	-	x
Cit	0,29	xxx	xxx	-	x
Val	0,18	-	x	-	x
Ile	0,53	-	-	-	-
Leu	0,43	x	-	-	-
Tyr	0,24	xx	xx	-	-
Phe	0,54	xx	-	-	-
Orn	0,76	x	xx	-	-
Lys	0,37	xx	xx	-	x
His	0,31	xxx	xx	-	x
Arg	0,55	xxx	xx	-	-

Tabelle 7: Negative Korrelationen zwischen je zwei an einer chemischen Reaktion beteiligten AS.

Beteiligte AS	Korrelationstyp bei den einzelnen VP (ermittelt aus 12 Messungen)			Überwiegende Beziehungen zwischen den korrelierenden AS	Prävalenz der Molsumme(AS_1+AS_2) bzw. der Einzel-AS innerhalb der Molsumme hinsichtlich	
	straff negativ	angedeutet negativ	nicht nachweisbar		Abriß-Lokalisation Arm/Schulter re/li	Abriß-Termin $T_1/T_2/T_3$
Asp - Ala	13 VP: 2,3,4,5,7 8,9,16,18 21,28,29 31	14 VP: 1,6,12,13, 14,17,19,20 23,24,25,26 27,30	4 VP: 10,11,15,22	$12 \leqq (Asp + Ala) \leqq 15$	Ala: Arm>Schulter Asp: Arm<Schulter	Ala: $T_1 > T_2 > T_3$ Asp: $T_1 < T_2 < T_3$
Arg - Orn	11 Vp: 3,4,5,7,8 13,16,18 21,23,30	9 VP: 1,2,6,9,15 20,24,26,27	10 VP: 10,11,12,14 17,19,22,25 28,29	$4 \leqq (Arg + Orn) \leqq 11$	Orn: Arm>Schulter Arg: Arm<Schulter	Arm: Orn: $T_1<T_2<T_3$ (VP 8,9,11,12 15,16)
Arg - Har	2 VP: 1,8	10 VP: 2,3,4,6,10 12,13,17,18 24,26,28	19 VP: 4,5,7,9 11,14,15,18 19,20,21,22 23,25,27,29 30,31	kein einheitliches Verhalten: 18 VP: $0{,}67 \leqq \frac{Arg}{Har} \leqq 1{,}67$ 13 VP: $Arg + Har \approx 8$	Arg + Har: Arm<Schulter	-
Orn - Cit	15 VP: 3,4,5,7,9 10,14,17 20,22,23 24,26,27 30	9 VP: 1,2,8,11 12,16,18,28 29	6 VP: 6,13,15,19 21,25,31	$5 \leqq Orn + Cit \leqq 13{,}5$	Orn: Arm>Schulter Cit: Arm<Schulter	Arm: Orn: $T_1<T_2<T_3$ Schulter: Cit: $T_1<T_2<T_3$

Tabelle 8: Positive Korrelationen zwischen je zwei AS, die an einer chemischen Reaktion beteiligt bzw. gemeinsamer Herkunft sind.

Beteiligte AS	Korrelationstyp bei den einzelnen VP (ermittelt aus 12 Messungen) straff positiv	angedeutet positiv	nicht nachweisbar	Überwiegende Beziehungen zwischen den korrelierenden AS (Gesamtschau aller VP)	Prävalenz der Molsumme(AS_1+AS_2) bzw. der Einzel-AS innerhalb der Molsumme hinsichtlich Abriß-Lokalisation Arm/Schulter re/li	Abriß-Termin $T_1/T_2/T_3$
Gly - Ser	8 VP: 2,11,18, 19,22,27 29,30	16 VP: 1,5,6,7,8 9,11,12,16 17,21,23,25 26,28,31	7 VP: 3,4,13,14 15,20,24	$0{,}44 \leqq \frac{Gly}{Ser} \leqq 0{,}64$	Gly + Ser: Arm>Schulter	- -
Ala - Ser	7 VP: 3,5,8,11 21,23,29	12 VP: 1,2,4,10,14 17,19,22,24 25,28,31 VP 9 u. 20: Arm:posit. Schulter: neg.Korr.	10 VP: 6,7,12,13, 15,16,18,26 27,30	$0{,}19 \leqq \frac{Ala}{Ser} \leqq 0{,}42$	Ala + Ser: Arm>Schulter	Ser: re>li (VP:19 20,21, 24,29) Ala + Ser: $T_1 < T_2 < T_3$ (VP:6,7,11 16,22,29)
UCS - His	2 VP: 17,28	12 VP: 1,2,3,8,11 13,16,18,19 24,25,30 fragl.neg.K. bei VP: 7,21,23	14 VP: 4,5,6,9,10 12,14,15,20 22,26,27,29 31	$0{,}13 \leqq \frac{UCS}{His} \leqq 1{,}25$	bei Vorliegen einer pos.Korr.: UCS + His: Arm<Schulter	- UCS + His: $T_1 > T_2 > T_3$ (VP:13,17,20) UCS: $T_1 > T_3$ His: $T_1 < T_3$ (VP:2,3,5)

IV. DISKUSSION

1. Fehlerbetrachtung

Der Diskussion der Ergebnisse soll eine Fehlerbetrachtung vorausgehen, die mögliche Fehlerquellen aufdeckt und deren Auswirkung auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse aufzeigt.

Da für die Fragestellung dieser Arbeit,wie auf S.13 bereits ausgeführt,nur die relativen Konzentrationen der freien AS zu interessieren brauchten, haben auf unsere Ergebnisse nur solche Fehlerquellen Einfluß, welche die Relationen der freien AS zueinander verändern, nicht dagegen jene, die gleichsinnige Konzentrationsänderungen aller dieser Stoffe bewirken.

a. zur Materialgewinnung

Eine erste relevante Fehlerquelle ist die Verunreinigung des zu gewinnenden AS-Materials durch Substanzen des WL von Fremdpersonen sowie von anderen Körperstellen der Versuchsperson selber. Zur Vermeidung einer solchen Verunreinigung des gewonnenen Materials wurde der erste Abriß verworfen. Das Aufkleben der Tesafilmstreifen auf der Abrißstelle erfolgte mit jeweils erneuertem Wattebausch, die beim Aufkleben vom Untersucher verunreinigten Enden der Streifen wurden verworfen und der zerkleinerte Reststreifen wurde schließlich mit einer Pinzette in die Elutionslösung eingebracht. Der verwendete Tesafilm enthält nach Untersuchungen von BAUER (1) keine AS.

b. zur Elution und Eluataufbewahrung

Da die Hautpeptide und freien AS gegenüber mikrobiellen Einflüssen sehr empfindlich sind, wurde die Elution zur Hemmung des Bakterienwachstums in 0,1n HCl-Lösung bei $+3^{\circ}C$ durchgeführt und das gewonnene Eluat zur Aufbewahrung eingefroren. Die vollständige Ausschaltung einer mikrobiellen Zersetzung der freien AS kann mit dieser Methode freilich nicht gewährleistet werden.

Die unterschiedliche Löslichkeit der freien AS in Abhängigkeit vom Lösungs-pH hätte für die Bestimmung absoluter Konzentrationen durchaus berücksichtigt werden müssen. Für die Ermittlung

der Konzentrationsänderungen der freien AS, die durch personelle, zeitliche oder lokale Faktoren bedingt sind, genügte es hingegen, alle Proben unter streng denselben Bedingungen zu verarbeiten, sei es nun im Hinblick auf pH-Wert, Temperatur oder ähnliche Einflußgrößen, weil diese Größen alle Proben gleichsinnig verändern und damit keine personellen, temporären oder lokalen Unterschiede vortäuschen können.

Das gleiche gilt für eine Umsetzung der AS miteinander oder die Beeinflussung der AS durch mikrobielle Enzyme, insbesondere durch die Urease, durch welche Har hydrolytisch in Kohlendioxid und Ammoniak gespalten wird.

c. zur Analyse des Eluats

Da auf eine eindeutige Auftrennung der Eluate hinsichtlich der freien AS geachtet wurde, beeinträchtigen die Fehler, die bei der Analyse der freien AS auftreten können (z.B. unterschiedliche Ninhydrinempfindlichkeit der einzelnen AS, unterschiedliche Aktivität des Ninhydrin-Reagens) die relative Konzentration der freien AS nicht, bzw. verursachen lediglich eine gleichsinnige Beeinflussung aller Chromatogramme, sodaß keine Veränderungen der relativen Konzentrationen resultieren.

Der technische Ablauf der Chromatographie war nicht immer fehlerfrei, sodaß ein Teil der AS-Peaks eines Chromatogramms nicht ausgewertet werden konnte und die Analyse der jeweils fehlenden AS nachgeholt werden mußte. Um die AS-Peaks derselben Versuchsperson aus verschiedenen Chromatogrammen vergleichen zu können, wurde in regelmäßiger Folge die Analyse von Testgemischen durchgeführt. Die Auswertung der Testgemisch-Chromatogramme ergab Korrekturfaktoren, mit deren Hilfe dann ein Vergleich der betreffenden AS-Chromatogramme möglich war.

d. zur Peakauswertung

Für die Peakauswertung mit Meßlupe und Schablone lag eine genaue Auswertungsanleitung vor, sodaß subjektive Fehler hierbei weitgehend ausgeschlossen waren. Es ist jedoch verständlich,daß Meßungenauigkeiten bei kleinen und besonders breiten Peaks, z.B. Pro und Asn viel stärker zu Buche schlagen als

bei den großen Peaks von Ser oder Gly, wie auch die Standardabweichung bei den in geringer Konzentration vorliegenden AS wesentlich höher ist als bei denjenigen mit hoher Konzentration. Auf eine Quantifizierung dieser Meßungenauigkeiten, die durch Mehrfachausmessung der Peaks möglich gewesen wäre, wurde aus Zeitgründen verzichtet. Aus der Auswertungsungenauigkeit resultiert bei den AS mit geringer Konzentration eine Schwankungsbreite, welche die Auffindung echter lokaler oder temporärer Konzentrationsunterschiede zweifellos erschwert.

e. zur Korrektur und Umrechnung der Werte auf Mol/100Mol

Der Fehler, der durch unabsichtliche Falscheingabe von Daten in den Rechner bedingt ist, wurde hingenommen.

Die Konzentrationen der freien AS werden in Mol/100Mol angegeben, eine Einheit, die in der Literatur häufig Verwendung findet und deshalb direkte Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren zuläßt. Die Umrechnung der Absolut-Werte in Mol/100Mol führt jedoch zu einer gewissen Verschleifung der einzelnen Werte und damit zu einer Verwischung von temporären und lokalen Konzentrationsunterschieden der einzelnen AS.
Im Beispiel: Findet man bei Pro am Abrißtermin t_2 eine Konzentrationssteigerung um 10% gegenüber einer t_1-Konzentration von 0,5 Mol/100Mol, so ist der t_2-Wert von Pro davon abhängig, ob sich auch die Konzentration anderer freier AS geändert hat. Bei einer Zunahme z.B. der Ser-Konzentration von 27,0 Mol/100Mol (t_1) auf 29,7 Mol/100Mol (t_2) ergibt sich für Pro ein t_2-Wert von 0,545 Mol/100Mol (vorausgesetzt die Konzentration der übrigen freien AS hat sich nicht geändert), bei einer Abnahme der Ser-Konzentration von 27,0 Mol/100Mol (t_1) auf 24,3 Mol/100Mol (t_2) ergibt sich dagegen für Pro ein t_2-Wert von 0,565 Mol/100Mol. Aus dieser Abhängigkeit der AS-Werte von einander folgt, daß bei Verwendung von Mol/100Mol-Werten über die Signifikanz der Konzentrationsänderung einer AS sichere Aussagen nur dann gemacht werden können, wenn gleichzeitig die Konzentrationsänderung der übrigen freien AS berücksichtigt wird. Um diese Erschwerung der Beurteilung von Konzentrationsänderungen der freien AS zu vermeiden, wäre es wohl günstiger absolute anstatt relative Konzentrationen anzugeben.

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte und Variabilitätskoeffizienten der eigenen Arbeit mit den Werten von SCHWARZ (27).

	Daten der eigenen Arbeit (31 VP, 4 Abrißstellen, 3 Abrißtermine)							Daten SCHWARZ	
	Gesamtmittel-	Streubreite n = 372=(31·4·3)				n = 31		n = 24	
	wert Mol/100Mol	Max.	Min.	s	$VK=\frac{100 \cdot s}{\bar{x}}$	$s = MQ_P$	$VK=\frac{100 \cdot s_{MQ_P}}{\bar{x}}$	Mittelwert	VK
UCS	3,43	9,51	1,28	1,170	34,11	2,68	78,13	5,20	75,00
Har	3,20	16,79	0,35	2.118	65,94	3,73	116,43	40,24	85,72
Asp	5,07	19,58	0,35	1,897	37,48	3,01	59,27	4,38	37,30
Thr	6,48	13,26	3,11	1,140	17,59	1,63	25,22	7,05	22,40
Ser	27,61	40,85	5,00	4,211	15,25	5,83	21,13	26,69	8,45
Asn	0,73	6,05	0,01	0,661	90,41	0,85	116,16	-	-
Glu	3,66	21,45	1,05	1,523	41,53	2,97	81,28	2,58	45,42
Pro	0,55	2,28	0,01	0,276	50,18	0,41	74,91	1,84	40,15
Gly	14,59	23,06	2,81	2,181	14,93	2,96	20,27	12,92	9,66
Ala	9,26	15,82	4,49	1,986	21,45	3,76	40,56	9,01	17,72
Cit	7,90	15,74	1,45	2,336	29,57	5,73	72,54	11,75	34,02
Val	2,45	4,42	0,23	0,455	18,57	0,52	21,18	2,34	24,90
Ile	1,41	12,53	0,16	0,760	53,90	0,82	58,01	1,18	23,00
Leu	1,30	10,04	0,43	0,559	43,00	0,87	66,62	1,58	32,88
Tyr	1,98	4,48	0,02	0,479	24,19	0,93	47,12	2,71	50,59
Phe	0,99	6,80	0,37	0,537	54,24	0,93	93,64	1,68	62,92
Orn	3,37	23,77	0,02	2,576	76,44	3,39	100,47	3,01	61,36
Lys	1,88	5,80	0,03	0,714	37,98	1,38	73,30	1,64	26,14
His	6,82	18,55	1,01	2,153	31,57	4,97	72,90	5,99	19,82
Arg	3,58	11,33	0,13	1,978	55,25	4,80	134,08	2,87	54,35

2. Vergleich der Mittelwerte und Variabilitätskoeffizienten der freien AS des Stratum corneum der eigenen Arbeit mit den Werten von SCHWARZ (27).

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte und Variabilitätskoeffizienten ist in Tabelle 9 (S.31) niedergelegt.

Die Variabilitäskoeffizienten der freien AS der eigenen Arbeit wurden auf zweierlei Weise errechnet:

a. aus der Standardabweichung aller Einzelwerte von Versuchsperson (n = 31), Abrißstelle (n = 4) und Abrißtermin (n = 3)

$$s = \sqrt{\frac{(x-\bar{x})^2}{372-1}},$$

b. aus dem mittleren Abweichungsquadrat der Personenmittelwerte (n = 31) vom Gesamtmittelwert (Varianz der Personenmittelwerte = MQ_P).

Die deutliche Vergrößerung der Variabilitätskoeffizienten bei Anwendung der 2. Methode erklärt sich dadurch, daß bei den Varianzen der Personenmittelwerte die Differenzen zwischen den einzelnen VP nicht durch die relative Homogenität der Stellen- und Zeitwerte innerhalb der einzelnen VP geglättet werden. Zum Vergleich mit der Arbeit von SCHWARZ sind deshalb nur die aus den Varianzen der Personenmittelwerte errechneten Variabilitätskoeffizienten geeignet.

Der Vergleich der eigenen Werte mit denen von SCHWARZ ergibt eine Entsprechung in groben Zügen. Lediglich der Har-Wert mit 40,2 Mol/100Mol bei SCHWARZ weicht stark gegenüber dem eigenen mit 3,2 Mol 100Mol ab. Eine Erklärung für den niedrigen Har-Wert der eigenen Arbeit wäre, daß ein Teil des Har durch bakterielle Urease unter Ammoniakabspaltung zersetzt worden sein könnte. Dies ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, da die Elution der Tesaabrisse bei einer Temperatur von +3°C erfolgte, bei der eine Bakterientätigkeit nicht vollständig unterbunden wird.

Eine weitere Erklärung bietet sich in der unterschiedlichen Methodik an. SCHWARZ gewinnt seine Eluate aus Hautschabsel, ohne die oberste Hornschicht zu verwerfen, während in der vorliegenden Arbeit unter Anwendung der Tesafilm-Stripping-Methode jeweils der erste Abriß verworfen wurde. PASCHER und Mitarbeiter

(49) stellten bei der Untersuchung des WL der HS eine inhomogene Tiefenverteilung von Alpha-Amino-Stickstoff, Laktat, Chlorid- und Kalium-Ionen fest und diskutierten als Ursache dieser Inhomogenität die unregelmäßige Schweiß-Ein- und Überflutung der oberen HS-Lagen bei relativ stetigem Nachschub epidermogener Komponenten des WL, sowie die Adsorptionskräfte der HS-Sklero-proteine. Da der Har des WL der HS zu einem höheren Prozentsatz aus dem Schweiß stammt und die oberen HS-Lagen bei der Schweißdurchtränkung sudorigenen Har aufnehmen, liegt die Vermutung nahe, daß der Har-Gehalt des WL in den oberen Lagen der HS höher ist als in den tieferen.(Bei tropfendem Schweiß dürften die Verhältnisse anders liegen, da hier das WL der oberen HS-Lagen ausgewaschen wird.)Beim Verwerfen der oberen HS-Lagen würde demnach eine größere Har-Menge verloren gehen, sodaß die relative Har-Konzentration niedriger wäre als bei der Elution der gesamten HS. Auf eine experimentelle Überprüfung dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit aus Zeitgründen verzichtet.

3. Diskussion der Faktoren mit maßgeblichem Anteil an der Variabilität der freien AS

a. Zur Frage der individuellen Variabilität

Der personelle Faktor hat den größten Anteil an der Gesamtvarianz der freien AS (siehe Tabelle 6). Bei allen freien AS außer Gly, Val und Ile finden sich signifikante bis hochsignifikante Unterschiede zwischen den 31 VP. Die Frage, weshalb die genannten drei AS an der individuellen Variabilität keinen signifikanten Anteil haben - Gly und Ile nehmen an der Gesamtvariabilität der freien AS überhaupt nicht teil - kann hier nicht beantwortet werden.

Erstaunlich ist, daß Ser im Gegensatz zu Gly - beide AS kommen in hoher Konzentration in epidermalen Proteinen vor (TABACHNICK (47)) - personelle Konzentrationsunterschiede zeigt.

Als Ursachen für die individuelle Variabilität der freien AS sind genetische Faktoren, Hautkrankheiten (die ihrerseits sicher zum Teil auch genetisch bedingt sind) und das Alter zu nennen. SCHWARZ hat für Psoriasis (31), Ichthyosis (30) und mikrobielles Ekzem (29) typische Veränderungen in der relativen Konzentration der freien AS nachweisen können. Wiederum SCHWARZ (27) und auch KÜGELGEN (10) haben typische Veränderungen der freien AS in der Altershaut aufgezeigt.

Da die VP dieser Arbeit alle jung waren (19 bis 33 Jahre) und keine sichtbaren Zeichen von Hauterkrankungen trugen, wurde der Versuch gemacht, bei all den VP mit gleichermaßen niedriger bzw. relativ hoher Konzentration einer bestimmten AS nach gleichen Personenmerkmalen zu suchen wie z.B. Augenfarbe, Schweißneigung, Ernährung etc. Die berücksichtigten Personenmerkmale sind in Tabelle 2 (S. 19/20) zusammengestellt.

Hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten ließen sich keine Übereinstimmungen zwischen den einzelnen VP feststellen. Bei anderen Faktoren jedoch, die in der Hauptsache genetisch bedingt sind , fanden sich Gemeinsamkeiten (Tabelle 10, S.35).

Tabelle 10: Übersicht über die VP mit Beziehungen zwischen AS-Konzentration und Personenmerkmalen.

(Erklärung der Symbole und Zahlen der letzten Spalte siehe Fragebogen S.10. Beispiel: AU 2x3,2 = Augenfarbe bei 2 VP blau, bei 1 VP braun; SC 23 = bei allen aufgeführten VP normale bis starke Schweißneigung)

AS	VP mit geringer Konzentration	VP mit hoher Konzentration	aufgefundene gemeinsame Personenmerkmale
UCS	8,14,15,21		SC 3, BT tägl.
		4,16,22	SC 1, BT 2-3x/Woche
Asp	1,24,25,30		HF 3x3,2
		3,14,15	HF 2x4,1
Thr	7,9,15		BH 2x3,2
		11,16,19	BH 12
Ser	8,11,14,15,22		AU 3x1,2x2; HA 3x1,2x2
		4,5,9,24,25	AU 3x3,2x2; HA 23
Asn	4,8		HF 2x1
		17,22,23	HF 3x3
Pro	10,15,21		AU 12; TG 12
		4,7,11,30,31	AU 4x3,1; TG 3x2,2x3
Cit	15,20,27		TG 12
		4,9,31	TG 3x3
Leu	2,20,23,30		AU 3x1,2
		15,19,22	AU 2x3,2
Tyr	3,6,27		BH 2x3,2
		11,15,16,22	BH 12
His	4,29,31		AU 2x3,2; HA 23
		8,14,15	AU 3x1; HA 2x1,2
Arg	4,9,11,31		SC 12
		8,15,17,27	SC 23

Obwohl die Daten bei einer Stichprobengröße von 3-5 Personen keine gesicherten Aussagen ermöglichten, ergaben sich doch erste Hinweise auf vorhandene Beziehungen zwischen freien AS und Personenmerkmalen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht über Beziehungen zwischen AS und Personenmerkmalen, die sich beim Vergleich zwischen Tabelle 2 und 3 ergaben (↑ = hohe Konzentration, ↓ = niedrige Konzentration).

Personenmerkmal	AS mit typischer Konzentration
Schweißneigung groß	UCS↓ , Arg↓
Schweißneigung gering	UCS↑ , Arg↑
Haare braun	Asp↓ , Asn↑
Haare schwarz	Asp↑
Haare blond	Asn↓
Augen grün	Ser↓ , Pro↓ , Leu↓ , His↓
Augen blau	Ser↑ , Pro↑ , Leu↑ , His↑
Behaarung stark	Thr↓ , Tyr↓
Behaarung schwach	Thr↑ , Tyr↑
Status seborrhoicus fett	Pro↑ , Cit↑
Status seborrhoicus trocken	Pro↓ , Cit↓
Hautfarbe hell	Ser↓ , His↑
Hautfarbe dunkel	Ser↑ , His↓

Mit Hilfe des t-Tests wurden statistisch gesicherte Beziehungen ermittelt (Tabelle 12, S.37). Tabelle 12 enthält nur das t-Test-Ergebnis derjenigen Personenmerkmale, die bei der ersten Überprüfung Beziehungen hatten erkennen lassen. Bei der Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeiten in Tabelle 12 wurde die mehrfache Anwendung des T-Tests auf die gleiche Stichprobe nicht berücksichtigt.

Der Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit denjenigen von MÜLLER (14) zeigt kaum Übereinstimmungen. Lediglich die Vermehrung von Orn bei Braunhaarigen gegenüber Brünetten gibt auch MÜLLER an. Als mögliche Ursache für diese Beziehung diskutierte er eine unterschiedliche Gleichgewichtslage im Harnstoffzyklus.

Tabelle 12: Ergebnisse des t-Tests über die durch Personenmerkmale bedingte Variabilität der freien AS. (Erklärung der Abkürzungen und Ziffern der ersten und zweiten Spalte siehe Fragebogen S.10)

Personenmerkmal	AS mit Konzentrationsunterschieden abhängig von der Merkmalsausprägung	t-Wert	FG	Irrtumswahrscheinlichkeit P in % (z.B. P≤ 5%)
AU	His bei 1 > 2	+2,28	15,84	5
HF	Thr " 1 > 2	+2,29	9,66	5
	Ser " 1 < 2	-3,59	8,98	1
	Ala " 1 < 2	-3,39	9,94	1
	Tyr " 1 > 2	+3,18	8,44	2
	Tyr " 2 < 3	-3,25	14,01	1
	Asn " 2 < 3	-2,66	14,83	2
	Orn " 2 < 3	-2,51	6,45	5
BH	Asp " 1 < 3	-2,53	8,00	5
HA	UCS " 1 > 3	-2,49	6,84	5
	Ser " 1 < 3	-3,31	6,16	2
	His " 1 > 3	+4,31	5,10	1
	His " 2 > 3	+4,50	13,21	0,5
SC	Har " 1 < 2	-2,67	9,07	5
	His " 1 < 2	-2,56	14,82	5
	His " 1 < 3	-3,54	8,71	0,5
	UCS " 2 > 3	+2,29	12,69	5
	Asp " 2 > 3	+3,60	21,04	0,5
TG	Har " 1 > 3	+2,42	7,51	5
	Asn " 1 > 3	+2,32	11,00	5
	Cit " 1 < 3	-3,03	8,29	2
	Cit " 2 < 3	-2,42	8,90	5
TR	Asp " 1 < 2	-2,26	10,46	5
	Cit " 2 < 3	-2,79	7,92	5

Weitere Erklärungsmöglichkeiten für Beziehungen zwischen freien AS und Personenmerkmalen lassen sich für folgende AS geben:

Die Tyr-Vermehrung bei Braunhaarigen gegenüber Brünetten läßt sich damit erklären, daß die Gleichgewichtslage der Melaninsynthese für Brünette auf Seiten des Tyrosins liegen könnte, da bei diesen Personen weniger Melanin als bei Braunhaarigen gebildet wird. Die gleichzeitige Tyr-Vermehrung bei Blonden gegenüber Brünetten läßt sich mit dieser Hypothese allerdings nicht erklären.

Die Vermehrung von UCS und His bei Hell- und Normalhäutigen gegenüber Dunkelhäutigen (angeborener dunkler Teint, nicht Sonnenbräune) läßt die Erklärung zu, daß Dunkelhäutige auf Grund ihres hohen Melaninpigmentgehaltes gegen UV-Licht relativ gut geschützt sind, so daß sie auf UCS und deren Vorstufe His in gewissem Maße verzichten könnten. Denkbar wäre freilich auch, daß die Melaninsynthese auf Grund eines UCS-His-Mangels gesteigert ist.

Die Verminderung von Har bei wenig Schwitzenden gegenüber stark Schwitzenden läßt sich auf die Tatsache zurückführen, daß im Schweiß Har ausgeschieden wird, der dann die Hornschicht durchtränkt. Bei schweißarmen VP dürfte demzufolge die aus dem Schweiß stammende Har-Menge reduziert sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein beträchtlicher Teil der Gesamtvarianz der freien AS durch Faktoren der einzelnen VP wie Lebensgewohnheiten, Hautkrankheiten und genetische Fixierung bedingt ist.

b. Zur Frage der lokalen Variabilität

Da bei der Auswertung des Versuchsmaterials deutlich wurde, daß die Variabilität an den vier Abrißstellen nicht gleich groß ist, war eine weitere Unterscheidung nach Ort (Arm/Schulter) und Stelle (rechts/links) notwendig. Die nach Ort und Stelle unterschiedliche Variabilität der freien AS wird in Abb. 3 gut sichtbar (siehe S.39). Die Mittelwerte der freien AS aus den Personen und Zeitwerten sind in ein Koordinatensystem eingezeichnet, wobei die Mol/100Mol auf der Ordinate, die Abrißstellen in der Reihenfolge des Abrisses auf der Abszisse aufge-

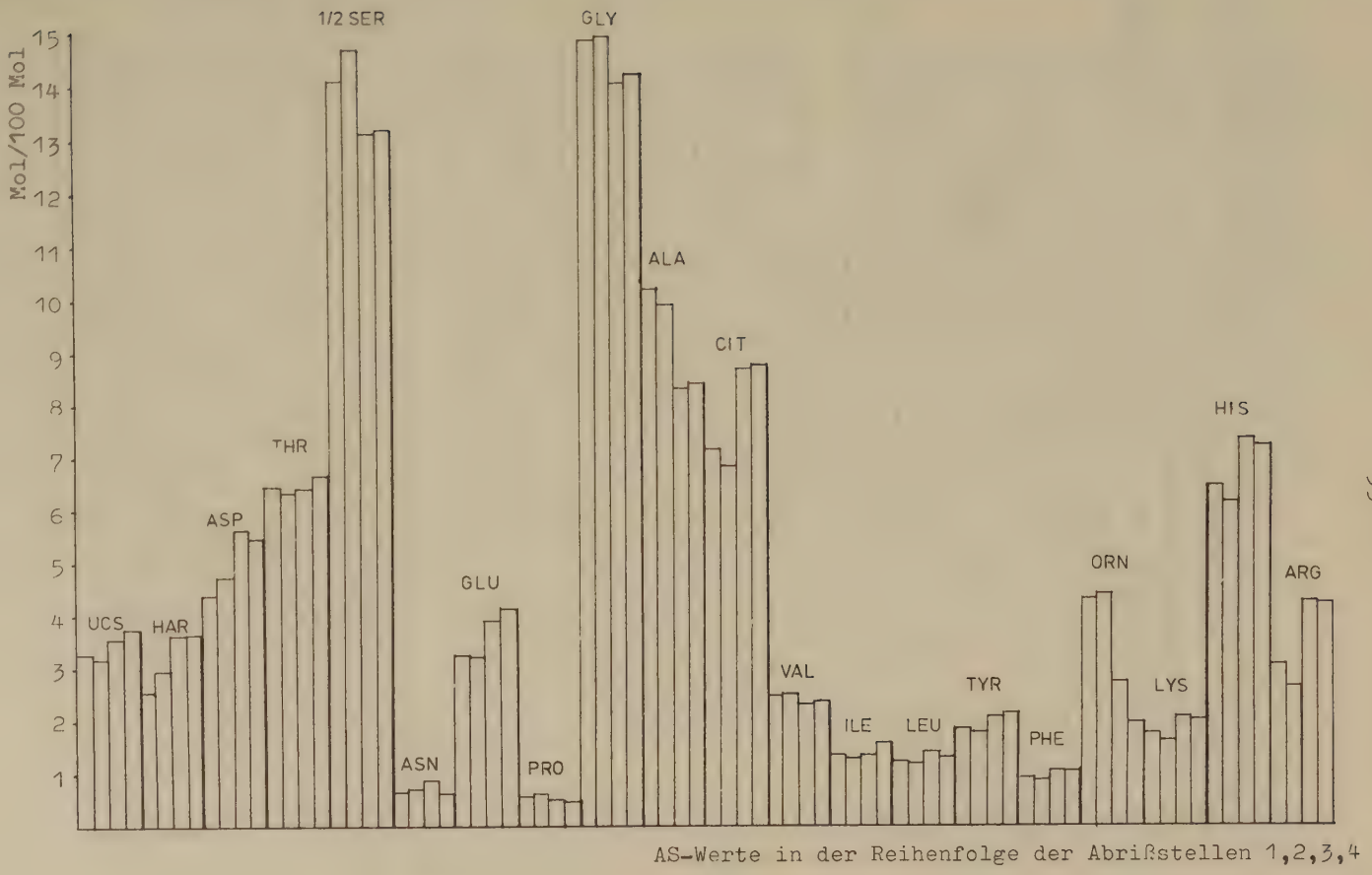

Abb.3: Graphische Darstellung der Mittelwerte der freien AS von den Abrißstellen 1,2,3,4

tragen sind (linker Arm = 1.Wert, rechter Arm = 2., linke Schulter = 3., rechte Schulter = 4.Wert). Die vier jeweils einer AS zugehörigen Werte sind von denen der nächsten AS graphisch durch einen dickeren Strich abgesetzt.

Die Mittelwertsunterschiede zwischen rechts und links sind am Arm durchwegs sehr gering, während die Unterschiede zwischen Arm und Schulter bei den meisten AS deutlich ins Auge fallen. Bei der Varianzanalyse ergab sich ein hoch signifikanter Anteil der Abrißlokalisation Arm/Schulter an der Geamtvarianz der freien AS, während die Abrißlokalisation rechts/links an der Gesamtvarianz lediglich für Asn signifikant teilnimmt.

Die Unterschiede zwischen Arm- und Schulterwerten waren sehr hoch signifikant bei den AS Ala und Cit, hoch signifikant bei UCS, Asp, Glu, Tyr, Orn, Lys, His, Arg und einfach signifikant bei Thr, Asn, Pro, Gly, Ile, Leu und Phe.

Bemerkenswert ist, daß graphisch auffällige Differenzen zwischen Arm- und Schulterwerten (Abb. 3) keineswegs zwangsläufig signifikant sein müssen. Dies fällt am stärksten bei Ser und Gly auf. Der Befund, daß die Ortsunterschiede bei AS mit geringen Mol/100Mol-Werten (z.B. UCS, Tyr) wesentlich geringer sind als bei AS mit hohen Mol/100Mol-Werten (z.B. Ser, Gly) ist erklärbar durch die Annahme, daß die Variabilität aller freien AS im Verhältnis zu ihrer mittleren Konzentration gleich groß ist. Während die Ortsvariabilität für Ser, die sich im Bereich von 2 Mol/100Mol abspielt, einfache Signifikanz ergab, war die Ortsvariabilität für Gly nicht mehr nachweisbar.

Zur Ursachenklärung der lokalen Variabilität der freien AS können hier nur Hinweise gegeben werden:
Lokale Krankheitsprozesse können als Ursache ausgeschlossen werden, da hierfür bei den beteiligten VP jeder Hinweis fehlt. Auf Grund des relativ hohen Har-Gehalts im Schweiß sind Einflüsse der Schweißsekretion auf die Har-Variabilität zu diskuzieren. Nach FIEDLER (50) und SATO (51) sind die Schweißdrüsendichte und die Anzahl der aktiven Schweißdrüsen am Unterarm größer als am Rücken. Unter der Annahme, daß ein Teil des Har im WL der HS sudorigener Herkunft ist, müßte die aufgefundene

Har-Konzentration am Unterarm höher sein als an der Schulter. Dem widersprechen jedoch unsere Ergebnisse: die Har-Konzentration beträgt an der Schulter 3,65 Mol/100Mol, am Unterarm 2,75 Mol/100Mol. Da die obersten Hornschichtlagen von uns verworfen wurden, dürfte ein Einfluß der Schweißsekretion auf die Har-Variabilität zumindest erheblich reduziert worden sein.

Möglicherweise beeinflußt eine unterschiedliche Gleichgewichtslage innerhalb des Harnstoffzyklus die Har-Konzentration im WL der HS. CROUNSE (4) bestreitet allerdings die Funktion des Harnstoffzyklus in der Epidermis. Zumindest ist eine Herkunft von Har aus Arg, das auch Proteinbaustein ist, durch die in der Epidermis nachgewiesene Arginase zu berücksichtigen (KÜGELGEN(10).

Im Gegensatz zu Har ist ein ins Gewicht fallender Anteil von freien AS aus dem Schweiß nach KÜGELGEN (10) nicht gegeben, so daß die im WL in 200-fach höherer Konzentration als im Schweiß vorliegenden freien AS rein epidermaler Natur sein dürften. Schweißunterschiede sind demnach als Ursache der lokalen Variabilität der freien AS nicht anzunehmen. Hier kommen wohl in erster Linie bakterielle Einflüsse in Betracht - auch für Har ist ein bakterieller Einfluß nachgewiesen durch das Bakterienenzym Urease (z.B. bei Streptokokken) - sowie exogene Faktoren, z.B. UV-Licht und der Einfluß von Waschungen. Nach PRATZEL (16) kommt es unter Einwirkung von UV-Licht auf die Haut unter anderem bei Orn, Lys, UCS und Asp zu einem relativen Konzentrationsanstieg von 20 - 30%, bei His und Arg hingegen zu einem Abfall von 20%.

Da bei meinen Untersuchungen eine Reihe von AS wie Asn, Pro, Gly, Leu, Ile und Phe, die unter UV-Einwirkung deutlichen Konzentrationsanstieg zeigen, überhaupt keine örtliche Variabilität erkennen lassen, kann der Einfluß von UV-Licht bei meinen Ergebnissen nur ganz geringen oder überhaupt keinen Einfluß gehabt haben.

Wasserextraktion an der Epidermis führt nach PRATZEL (15) zu einem Aktivitätsanstieg der Arginase, so daß infolge von Gleichgewichtsverlagerungen bei den Reaktionen des Harnstoffzyklus mit einem Einfluß von Waschungen nicht nur auf Arg und

Har,sondern auch auf die übrigen Metaboliten des Harnstoffzyklus gerechnet werden kann.

c. Zur Frage der temporären Variabilität

Abb. 4 (S.43) ist die graphische Darstellung der Zeitmittelwerte der freien AS, gewonnen aus den Einzelwerten der 31 VP an den vier Abrißstellen. Auf der Ordinate sind die Mol/100 Mol-Werte der freien AS aufgetragen, auf der Abszisse die drei Abrißtermine in der zeitlichen Reihenfolge des Abrisses (April-Abriß = 1.Wert, Mai-Abriß = 2.Wert, Juni-Abriß = 3.Wert). Die drei jeweils einer AS zugehörigen Zeitwerte sind von denen der nachfolgenden AS graphisch durch einen dickeren Strich abgesetzt.

Die temporären Unterschiede sind im Vergleich zu den lokalen wesentlich geringer, aber doch recht gut zu erkennen. Interessant ist das zeitliche Verhalten der freien AS in erster Linie zur Aufdeckung von Stoffwechselbeziehungen etwa im Sinne eines Präcursor-Produkt-Verhältnisses. Darauf soll jedoch später eingegangen werden.

Die Varianzanalyse erbrachte hoch signifikante temporäre Unterschiede ($P<0{,}001$, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß die gefundenen temporären Unterschiede der freien AS zufällig sind, ist kleiner als 1 Promille) für UCS und Asn, signifikante temporäre Unterschiede ($0{,}001<P<0{,}01$) für Asp, Ala, Cit, Val, Lys und His. Eine eindeutige Zuordnung dieser AS mit temporärer Variabilität z.B. zur Gruppe der AS, die durch UV-Licht Konzentrationsänderungen erfährt, oder zur Gruppe der essentiellen bzw. nicht essentiellen AS ist nicht möglich.

Für die Beurteilung der möglichen Ursachen der temporären Variabilität kann die Berücksichtigung der Richtung der temporären Konzentrationsänderungen Ansatzpunkte bieten.

Sowohl His wie auch sein Stoffwechselprodukt UCS zeigen eine Konzentrationsabnahme im Verlauf der drei Abrißmonate. Die Abrisse erfolgten in den Monaten April, Mai und Juni, also während einer Zeit mit zunehmender Einwirkung von UV-Licht

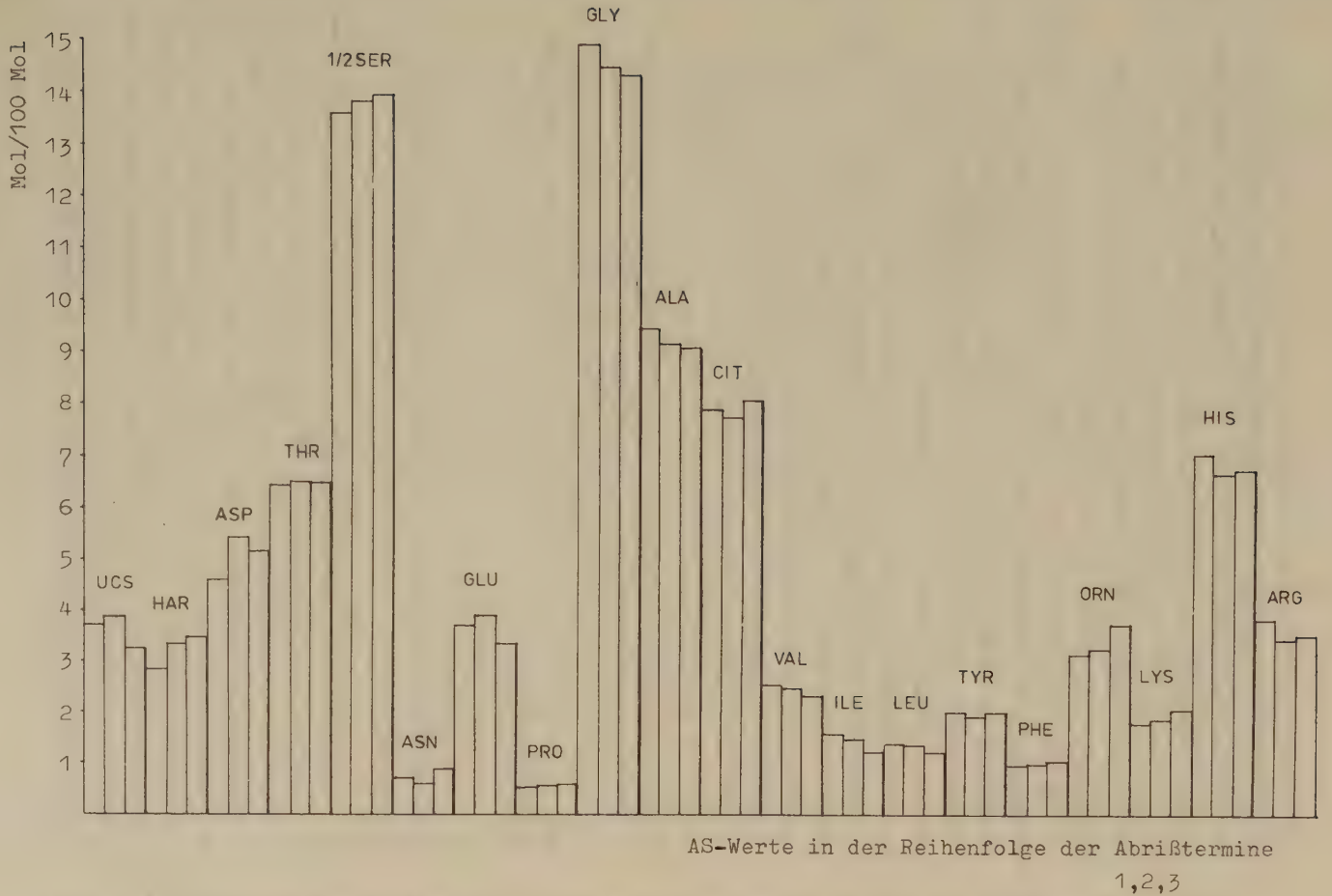

Abb. 4: Graphische Darstellung der Mittelwerte der freien AS von den Abrißtermiren 1,2,3 (April, Mai, Juni)

auf die Haut. UCS wird von vielen Autoren als Schutzfaktor gegen UV-Licht angesehen (SCHWARZ(33)). Es wäre denkbar, daß mit zunehmender Melaninsynthese in der Haut die Bildung der nunmehr entbehrlichen UCS reduziert wird. Es könnte sich hierbei freilich nur um einen längerfristigen Prozeß handeln, da es unter kurzfristiger UV-Einwirkung zum Anstieg von UCS und Abfall von His kommt (PRATZEL (16)).

Der Anstieg von Asp, Asn und Cit läßt an Gleichgewichtsverschiebungen im Harnstoffzyklus denken. Die Konzentrationsminderung von Ala bei gleichzeitigem Anstieg von Asp schließlich könnte durch bakteriellen Einfluß erklärt werden. Die bakterielle Aktivität ist bei saurem pH (geringe Schweißproduktion) vermindert und steigt mit zunehmender Alkalisierung des Hautmilieus infolge stärkerer Schweißproduktion (z.B. bei höherer Außentemperatur).Unter Einwirkung bakterieller Enzyme kommt es zur Umwandlung von Asp in Ala (PRATZEL (18)).

Weitere Einflüsse der Schweißproduktion auf die temporäre Variabilität lassen sich nur schwer vorstellen, da der AS-Gehalt im Schweiß nach KÜGELGEN (10) praktisch zu vernachlässigen ist, es andererseits bei tropfendem Schweiß zur mehr oder minder gleichmäßigen Auswaschung der freien AS kommen dürfte, so daß der absolute Gehalt der freien AS reduziert, jedoch keine Veränderungen der relativen Konzentrationen auftreten würden.

d. Stoffwechselreaktionen als Ursache der Variabilität der freien AS

Die gesamte Variabilität der freien AS ist letztlich durch Aktivierung oder Hemmung von Reaktionen des AS-Stoffwechsels bedingt, seien sie nun ausgelöst durch Schwankungen der Außentemperatur, die via Schweißproduktion zur Veränderung des Haut-pH's und damit der bakteriellen Aktivität führen, seien sie ausgelöst durch UV-Licht, durch Alterungsprozesse der Haut, die von SCHWARZ (26) und KÜGELGEN (10) untersucht wurden, oder durch Veränderung des Substratangebots der Nahrung, wenn TABACHNIK (47) als mögliche Quelle der freien AS die nicht

utilisierte, im Stratum corneum konzentrierte Plasmaportion der AS annimmt. In der Tat fand sich zur Bestätigung dieser These eine Beziehung zwischen Eiweiß-, Fett-, Flüssigkeitskonsum und Ile in der Epidermis (MÜLLER (14)).

Demnach war auch in der vorliegenden Arbeit die Frage von besonderem Interesse, welche Stoffwechselreaktionen deutlichen Anteil an den geprüften Faktoren der AS-Variabilität haben.

Zur Klärung dieser Frage wurden die freien AS in unterschiedlichen Kombinationen paarweise auf ihr Konzentrationsverhalten gegeneinander untersucht, und zwar im Hinblick auf die einzelne VP, die Abrißstelle und den Abrißtermin. Die relativen Konzentrationen des jeweiligen AS-Paares wurden in ein Koordinatensystem eingezeichnet, wobei die Mol/100Mol-Werte der einen AS auf der Abszisse, die Mol/100Mol-Werte der anderen AS auf der Ordinate aufgetragen wurden (siehe Anhang). Die aufgefundenen Beziehungen (Korrelationen) sind in Tabelle 7 und 8 (S.26 und 27) aufgeführt und sollen im folgenden besprochen werden.

aa. Asp -Ala: bei insgesamt 27 VP war aus den Koordinatenpunkten des AS-Paares Asp-Ala eine negative Korrelation abzulesen; bei vier VP war keine Korrelation zu erkennen. Innerhalb der Molsumme überwiegt Ala. Die Werte der Molsummen streuen zwischen 12 und 15,5 Mol/100Mol, wobei sich für die 31 VP eine annähernde Normalverteilung der Molsummen (Asp + Ala) mit einem Mittel von 14,3 Mol/100Mol ergab (siehe Abb. 5).

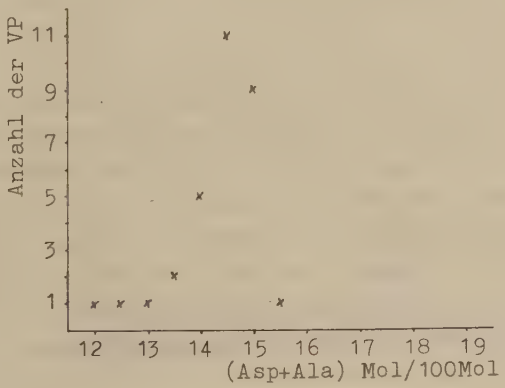

Abb.5: Häufigkeitsverteilung der Molsumme (Asp+Ala) bei den 31 VP.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Varianzanalyse wurde ein Überwiegen von Ala bei den Armwerten, von Asp bei den Schulterwerten gefunden. Unterschiede zwischen den Abrißlokalisationen rechts/links lassen sich auch hier nicht erkennen. Im Verlauf der drei Abrißtermine hingegen wurde eine Verminderung von Ala bei einer gleichzeitigen Vermehrung von Asp (signifikant) festgestellt. Eine bakterielle Ursache für dieses temporäre Verhalten läßt sich schwerlich annehmen, da bei steigender Außentemperatur auf dem Wege über vermehrte Schweißproduktion und ansteigenden Haut-pH-Wert (SCHAAF (26)) durch Aktivierung der Bakterien ein umgekehrtes Verhalten der beiden AS erwartet werden sollte.

bb. Arg - Orn: Eine negative Korrelation fand sich bei 20 VP. Die Werte der Molsummen (Arg + Orn) streuen zwischen 4 und 11 Mol/100Mol bei angenähert normalverteilter Häufigkeit (siehe Abb.6).

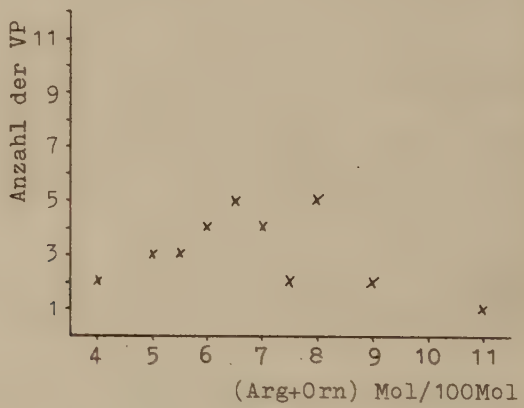

Abb.6: Häufigkeitsverteilung der Molsumme (Arg+Orn) bei den 31 VP

In der Molsumme überwiegt Orn am Arm, an der Schulter Arg (Signifikanz varianzanalytisch gesichert).
Im Hinblick auf temporäre Veränderungen fand sich sowohl bei der Korrelationsbetrachtung (Tabelle 6) wie beim Vergleich der Stellen-Mittelwerte (Tabelle 4) eine Vermehrung der Orn-Konzentration am Arm. Eine temporäre Abnahme von Arg läßt sich aus den Zeit-Mittelwerten (Tabelle 5) ablesen, ist jedoch varianzanalytisch nicht signifikant.

Eine negative Korrelation zwischen Arg und Orn war zu erwarten gewesen, da beide AS am Harnstoffzyklus beteiligt sind, und wenn auch noch nicht alle Enzyme des Harnstoffzyklus in der Epidermis nachgewiesen sind, ist doch die Funktion der Arginase in der Epidermis gesichert (ROTHBERG (23)).

cc. Arg - Har: Aus den Koordinatenpunkten des AS-Paars Arg-Har ist bei den 31 VP eine sichere negative Korrelation zwischen Arg und Har nicht abzuleiten, die auf Grund der Arginasetätigkeit in der Epidermis (Arg $\xrightarrow{\text{Arginase}}$ Orn, Har) und in Übereinstimmung mit den obenstehenden Ergebnissen bei Arg und Orn zu erwarten gewesen wäre. Es finden sich jedoch, wenn Arm- und Schulterwerte getrennt betrachtet werden, bei vielen VP (2,3,8,10,13,16,32,26,28) negative Korrelationen zwischen Arg und Har. Trägt man die Streuungsschwerpunkte der Molsummen (Arg + Har) zur Beurteilung ihrer Häufigkeitsverteilung bei den 31 VP in einem Koordinatensystem auf, so ergibt sich eine angenäherte Normalverteilung mit einem arithmetischen Mittel von 6,96 Mol/100Mol (siehe Abb.7).

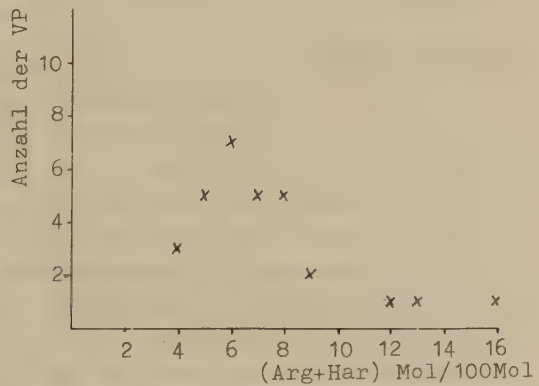

Abb.7: Häufigkeitsverteilung der Molsumme (Arg+Har) bei den 31 VP

Bei allen VP zeigt sich am Arm ein kleinerer Molsummenwert als an der Schulter (varianzanalytisch signifikant). Daraus ist abzuleiten, daß an Arm und Schulter unterschiedlich große Pools von (Arg + Har) vorliegen. Die Zeitmittelwerte zeigen für Har einen Anstieg, für Arg eine Abnahme. Dieses gegensin-

nige Verhalten könnte das Bestehen einer negativen Korrelation bestätigen, allerdings ergab die statistische Auswertung keine Signifikanz der temporären Veränderungen. Als Ursache des temporären Verhaltens sind für Har gesteigerte Schweißproduktion (die Arg unverändert ließe), für Arg möglicherweise eine zunehmende Einwirkung von UV-Licht zu diskutieren.
SCHWARZ (27) fand bei der jugendlichen VP-Gruppe eine sehr schwach positive Korrelation zwischen Arg und Har (r = 0,2752), bei der Altersgruppe eine schwach negative Korrelation (r = -0,3867). Grund für dieses gegensätzliche Verhalten sind wohl die extrem hohen Har-Werte der jugendlichen Gruppe, während sich die Har- Werte der Altersgruppe mit 6,95 Mol/100Mol im Rahmen unserer Ergebnisse bewegen.

Ursache der mangelnden Eindeutigkeit unseres Korrelationsergebnisses könnte die Tatsache sein, daß Har nicht nur aus der einen Quelle Arg stammt, sondern zu einem beträchtlichen Anteil aus dem Schweiß. Eine echte Fehlerquelle der vorliegenden Har-Werte liegt darin, daß Har bei nicht sofortiger Weiterverarbeitung bzw. -einfrierung des Eluats durch das Bakterienenzym Urease unter Ammoniakfreisetzung abgebaut werden kann. Für eine sichere Klärung dieses Korrelationsverhaltens ist deshalb unbedingt eine Mitbestimmung von Ammoniak zu fordern.

dd. Orn - Cit: Orn -Cit ist ein AS-Paar mit engster Beziehung zum Harnstoffzyklus. Aus seinen Koordinatenpunkten ist bei 24 VP eine negative Korrelation, bei 7 VP keine sichere Korrelation erkennbar. Die Streuungsschwerpunkte der Molsummen liegen zwischen 5 und 13,5 Mol/100Mol (arithmetisches Mittel 10,92 Mol/100Mol), wobei Cit anteilsmäßig überwiegt. Das Molsummenmittel bei den 31 VP ist annähernd normalverteilt (siehe Abb.8).
Am Arm überwiegt regelmäßig Orn, an der Schulter Cit. In der Varianzanalyse ergab sich für die Ortsvariabilität hohe Signifikanz. In gleicher Weise zeigt sich eine temporäre Zunahme von Orn am Arm, von Cit an der Schulter. Diese Zunahme ist allerdings nur für Cit signifikant. Das gegensinnige lokale und temporäre Verhalten stützt meiner Meinung nach die Annahme

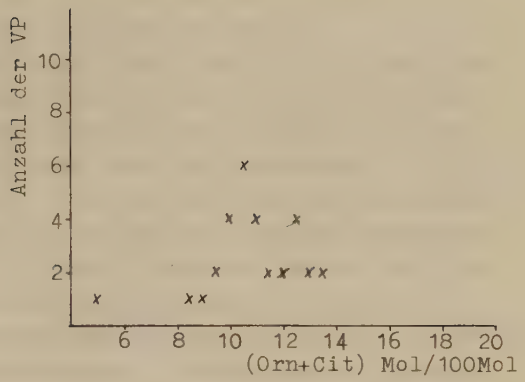

Abb.8: Häufigkeitsverteilung der Molsumme (Orn+Cit) bei den 31 VP

einer negativen Korrelation zwischen Orn und Cit.

Hinsichtlich der Herkunft der beiden AS sind die Verhältnisse bei Orn eindeutig, da es nicht als Proteinbaustein verwendet wird. Als Quelle kommt lediglich Arg in Frage. Cit hingegen ist als ungewöhnlicher Proteinbaustein in Polypeptiden der Trichohyalingranula der Medulla und der inneren Wurzelscheide menschlicher Haare nachgewiesen worden (ROGERS (22)). Vergleiche dieser Befunde mit epidermalen Verhältnissen sind aber nicht ohne weiteres zulässig. Ein weiterer Anhaltspunkt für eine partielle Proteinherkunft von Cit ist, daß es im WL physiologisch dickerer HS wie z.B. an den Handflächen (BURKE(3)) und im Callus (SCHWARZ(31)) reduziert gefunden wird. SPIER (42) verweist darauf, daß Cit im Falle eines atypischen Abbaus von Purinen und Pyrimidinen in der keratogenen Zone als Endprodukt der Nukleinsäuren-Destruktion entsteht. Nach SCHWARZ (36) läßt der große Anteil an Cit im normalen WL an eine Konversion aus Arg denken, entsprechend der Konversion im Trichohyalin der inneren Wurzelscheiden. Voraussetzung dieser Konversion, die wohl über Orn verlaufen dürfte, ist jedoch die Existenz der Ornithincarbamyltransferase, deren Nachweis in der Epidermis noch aussteht. Die aufgefundene negative Korrelation zwischen Orn und Cit könnte als Hinweis auf die Existenz der Ornithincarbamyltransferase zu werten sein.

ee. Gly - Ser: Gly und Ser sind mit einem Anteil von 40% an der Gesamtkonzentration der freien AS die mengenmäßig prävalierenden AS. Auffälligerweise ist der Ser-Peak in den Chromatogrammen ungefähr doppelt so groß wie der Gly-Peak. Die relative Konstanz des Verhältnisses Ser:Gly $\approx$ 1:2 legt die Vermutung nahe, daß diese beiden AS aus dem Abbau eines Proteins stammen, in dem sie im Molverhältnis 1:2 enthalten sind. Diese Annahme läßt eine positive Korrelation zwischen Gly und Ser erwarten.

Nach Tabelle 7 sind die Koordinatenpunkte des AS-Paars Gly-Ser bei 24 VP im Sinne einer positiven Korrelation zu deuten, während bei den restlichen 7 VP keine Korrelation zu erkennen ist. Im Mittel ergab sich ein Verhältnis Gly:Ser = 0,55 bei annähernd normalverteilter Häufigkeit (siehe Abb.9).

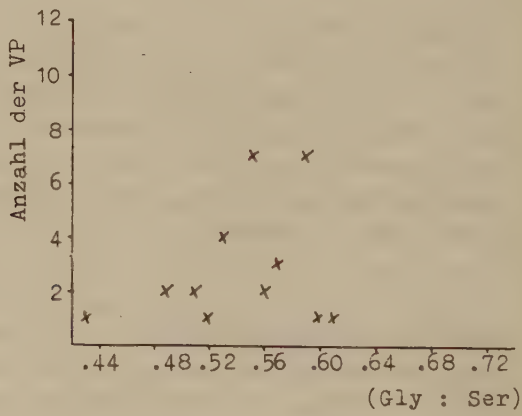

Abb.9: Häufigkeitsverteilung des Molverhältnisses Gly:Ser bei den 31 VP

Bei allen VP ergab sich am Arm eine größere Molsumme (Gly+Ser) als an der Schulter , signifikant ist diese Ortsvariabilität nur für Ser. Die Mittelwerte der drei Abrißtermine zeigen einen Ser-Anstieg und Gly-Abfall (nicht signifikant), Befunde, die mit der Wirkung von UV-Licht nicht zu erklären sind, weil in diesem Fall ein umgekehrtes Verhalten zu fordern gewesen wäre. Ser und Gly sind mit relativ hohem Anteil in epidermalen Proteinen vertreten (TABACHNICK (47)). Nach TABACHNICK könnte die Annahme einer enzymatischen Hydrolyse von N-terminalem Ser und Gly in vivo ihren hohen Spiegel in wässrigen Extrakten von Stratum corneum erklären.

SCHWARZ (36) fand im WL von Psoriasisschuppen Ser und Gly nur in geringen Mengen und schloß daraus, daß diese beiden AS bevorzugt in das Keratohyalin eingebaut werden und offenbar während ihres weiteren Schicksals in der Hornschicht wieder freigesetzt werden, um im WL zu erscheinen. Nach SPIER (42) könnte auch mit einem Anfall von Gly und Ser beim Abbau von Kernsubstanzen zu rechnen sein. SCHWARZ (27) findet in Übereinstimmung mit meinen Ergebnissen zwischen Gly und Ser eine positive Korrelation (r = 0,5267).

Der Mittelwert der erhaltenen Verhältniszahlen Gly : Ser von 0,55 ließe sich mit der anfänglichen Hypothese eines Epidermisproteins mit einem Gly- und Ser-Gehalt im Verhältnis von 1 : 2 durchaus in Einklang bringen.

ff. Ala - Ser: Bei der Beurteilung der Koordinatenpunkte des AS-Paars Ala-Ser war bei 21 VP eine positive Korrelation, bei den übrigen keine sichere Korrelation abzuleiten. Die Verhältniszahlen Ala : Ser streuen um einen Mittelwert von 0,34, wobei die Häufigkeitsverteilung bei den 31 VP angenähert normalverteilt ist (siehe Abb.10).

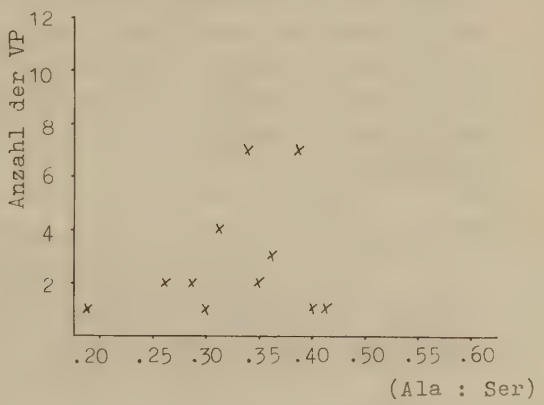

Abb.10: Häufigkeitsverteilung des Molverhältnisses Ala:Ser bei den 31 VP

Durchwegs finden sich am Arm höhere Molsummen als an der Schulter (signifikant). Bei den VP 19, 20, 21, 24, 29 lassen sich aus den Punktwolken für die rechte Seite höhere Ser-Werte als für die linke Seite erkennen - diese Unterschiede

sind jedoch nicht signifikant. Bei den VP 6, 7, 11, 16, 22 und 29 zeigen die Molsummen eine temporäre Zunahme - der Vergleich der Zeit-Mittelwerte ergibt einen Ser-Anstieg und einen Ala-Abfall. Signifikant war die temporäre Variabilität jedoch nur bei Ala.

Die aufgefundene positive Korrelation zwischen Ala und Ser läßt erwarten, daß zumindest ein überwiegender Anteil der beiden AS aus dem Proteinabbau im Verlauf der Keratinisierung frei wird. Die Herkunft von Ser aus epidermalen Proteinen, eventuell auch aus dem parallel zur Verhornung erfolgenden Kernabbau, wurde bereits angedeutet. Auch für Ala ist eine Herkunft aus epidermalen Proteinen anzunehmen. BERNSTEIN (2) wies epidermale Proteine mit ganz typischem Gly-Gehalt nach, die anscheinend vorzugsweise im Stratum granulosum gebildet werden und nach Auflösung in der peripheren HS zum Pool der freien AS des WL beitragen. SCHWARZ (27) fand eine positive Korrelation von Gly und Ala (r = 0,4784), sowie Gly und Ser (r = 0,5267) und vermutete, daß diese AS ebenfalls Komponenten der betreffenden Proteine sind. Die Proteinherkunft sowohl von Ser als auch von Ala dürfte die gefundene positive Korrelation hinreichend erklären. Eine zusätzliche Erklärung findet sich in den Untersuchungen von HERDENSTAM (7), der unter Verwendung von ^{14}C-Glucose an vorwiegend Epidermis enthaltenden Hautschnitten markierte Glu, Ala und Ser erhielt. Bei dem Enzym, das an der betreffenden Umsetzung maßgeblich beteiligt ist, handelt es sich wohl um eine Alanin-Ketosäure-Transaminase.

gg. UCS-His: UCS ist das bekannte Stoffwechselprodukt von His. Der Abbau des His zu UCS in der Epidermis wird durch das Enzym Histidase katalysiert (SCHWARZ (33)). Die Beurteilung der Koordinatenpunkte des AS-Paars UCS - His ergab bei 14 VP positive Korrelation, bei 3 VP negative Korrelation, bei den restlichen VP war eine Korrelation nicht sicher zu erkennen. Die Verhältniszahlen UCS:His liegen zwischen 0,13 und 1,25 mit einem arithmetischen Mittel von 0,57, wobei die Mittelwerte der Molverhältnisse von den einzelnen

VP annähernd normalverteilt sind (siehe Abb.11).

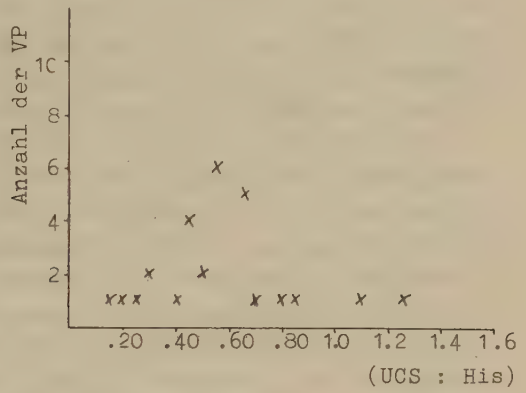

Abb.11: Häufigkeitsverteilung des Molverhältnisses UCS:His bei den 31 VP

Allgemein fanden sich hohe UCS-Werte niedrigen His-Werten zugeordnet und umgekehrt, was für eine negative Korrelation und damit dem Ergebnis einer angedeutet positiven Korrelation aus der Beurteilung der Punktwolken widerspricht. Hinsichtlich der Abrißlokalisation zeigte sich zum Teil His am Arm gegenüber der Schulter vermindert, bei VP mit angedeutet positiver Korrelation fanden sich am Arm niedrigere Molsummen als an der Schulter. Auch die lokalen Unterschiede sprechen also nicht eindeutig für eine negative bzw. positive Korrelation.

Hinsichtlich des Zeitfaktors fanden sich nur bei einigen VP eindeutige Befunde: bei den VP 13, 17 und 20 nehmen die Molsummen ab, bei den VP 2,3 und 5 überwiegt am 1. Abrißtermin UCS, am 3. hingegen His - letzteres läßt sich wieder nur im Sinne einer negativen Korrelation deuten. Als Erklärung für die temporäre Abnahme der Molsumme(UCS + His) könnte, wie bereits gesagt, die im Abrißzeitraum zunehmende UV-Einwirkung zu diskutieren sein, die durch Aktivierung der Melaninsynthese den UV-Schutzfaktor wenigstens teilweise überflüssig machen könnte.

Der Vergleich der Zeit- und Orts-Mittelwerte (Tabelle 4 und 5) ergibt an der Schulter höhere UCS- und His-Werte als am Arm, sowie eine Abnahme von UCS und His im Verlauf der drei Abrißtermine (signifikant, siehe Tabelle 6). Diese letzten Ergebnisse beinhalten ein gleichsinniges örtliches und temporäres Ver-

halten der beiden AS und deuten eigentlich auf das Vorliegen einer positiven Korrelation hin. Insgesamt sind die Ergebnisse in diesem Falle zu widersprüchlich, als daß sich daraus ein sicheres Urteil über das Korrelationsverhalten der beiden AS fällen ließe.

SCHWARZ (27) gibt eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen UCS und His an ($r = -0{,}6749$).

Hinsichtlich der Entstehung von UCS finden sich einige erwähnenswerte Ergebnisse anderer Autoren: die Entstehung der UCS ist offensichtlich mit der Formation von Keratohyalin direkt verknüpft, da ein Synthese-Maximum mit Radio-His im Stratum granulosum nur bei Ortho- nicht hingegen bei Parakeratose demonstriert werden konnte (SCHWARZ (36)). Die Entstehung von UCS durch Desaminierung von His erfolgt in der Epidermis offenbar im Peptidverband (SCHWARZ (34)) und hat die Synthese eines His-reichen Proteins, das integraler Bestandteil des Keratohyalins ist, zur Voraussetzung (KÜGELGEN (10)).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde der Anteil der individuellen, lokalen und temporären Variabilität an der Gesamtvariabilität der freien Aminosäuren des Stratum corneum gesunder menschlicher Haut.

Die Materialgewinnung erfolgte bei 31 jugendlichen Versuchspersonen mit Hilfe der Tesafilmabrißmethode. An genau definierten Hautarealen der Unterarme und der Schultern wurde dreimal in einmonatigem Abstand bis auf das Stratum granulosum abgerissen. Das gewonnene Hornschichtmaterial wurde in 0,1 n HCl-Lösung mit Zusatz von Brij 35 (Polyoxyäthylenlaurylätherlösung) eluiert.
Urocaninsäure wurde in 0,1 n HCl photometrisch bei 268 nm gemessen. Die Bestimmung von Harnstoff erfolgte photometrisch bei 546 nm durch Ureasereaktion. Die Konzentration der freien Aminosäuren wurde säulenchromatographisch nach dem 2 Säulen-Li-Verfahren mit dem Technikon-Aminosäuren-Analysator TSM 1 gemessen.
Die Auswertung der erhaltenen Chromatogramme erfolgte mit Hilfe des Rechenprogramms CHROMA (PRATZEL) sowie durch Peakausmessung. Die Konzentration der freien Aminosäuren wurde in Mol/100Mol Gesamtaminosäuren (ohne Urocaninsäure und Harnstoff) angegeben.

Es wurden die Aminosäure-Mittelwerte für die einzelne Versuchsperson, für die Abrißstelle und für den einzelnen Abrißtermin bestimmt (Tabellen 3 bis 5). Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde die Beteiligung der individuellen und örtlichen (Arm-Schulter) Variabilität an der Gesamtvariabilität der freien Aminosäuren auf ihre Signifikanz untersucht, sowie die Beteiligung der Varianz von Hautstelle (rechts-links) und Abrißzeit (Tabelle 6).
Die Korrelationsuntersuchungen von je zwei Aminosäuren wurden an Hand graphischer Darstellung der Einzelwerte der Aminosäurekonzentrationen durchgeführt (Tabelle 7 und 8, sowie Anhang). Es wurde versucht aufzuzeigen, welche freien Amino-

säuren im Rahmen des Hautstoffwechsels Beziehungen miteinander haben, das heißt an gemeinsamen chemischen Reaktionen beteiligt, beziehungsweise gemeinsamer Herkunft sind.

Der Vergleich der eigenen Mittelwerte und Standardabweichungen mit Ergebnissen von SCHWARZ zeigte befriedigende Übereinstimmung. Hinsichtlich der Größe ihrer Gesamtvariabilität bestehen zwischen den freien Aminosäuren große Unterschiede. Den freien Aminosäuren Threonin, Serin, Glycin und Valin mit sehr geringer Gesamtvariabilität stehen Harnstoff, Asparagin und Ornithin mit großer Gesamtvariabilität gegenüber.

Zur Frage des Anteils der individuellen, lokalen und temporären Variabilität an der Gesamtvariabilität der freien Aminosäuren:

Bei Glycin und Isoleucin fand sich keine signifikante Beteiligung der individuellen, lokalen wie auch temporären Variabilität an der Gesamtvariabilität.

Bei den übrigen freien Aminosäuren zeigte die individuelle Variabilität den größten Anteil an der Gesamtvariabilität, gefolgt von der örtlichen (Arm-Schulter) und der temporären Variabilität. Eine Stellenvariabilität (Konzentrationsunterschiede der freien Aminosäuren, die nur durch die Lokalisation rechts beziehungsweise links bedingt waren) fand sich signifikant lediglich für Asparagin. Eine signifikante temporäre Variabilität ergab sich für Urocaninsäure, Asparaginsäure, Asparagin, Alanin, Citrullin, Valin, Lysin und Histidin.
Für die Aminosäuren Threonin, Asparagin, Prolin, Glycin, Isoleucin, Leucin und Phenylalanin war die örtliche Variabilität (Arm-Schulter) nicht signifikant.
Die Aminosäuren Glycin, Valin und Isoleucin zeigten keine individuelle Variabilität.

Als Ursachen der Variabilität der freien Aminosäuren wurden diskutiert:
genetische Faktoren, Lebensgewohnheiten der Versuchspersonen (zum Beispiel Ernährung), bakterielle Einflüsse und UV-Licht. Alters- und krankheitsbedingte Variabilität konnte bei der gewählten Versuchspersonengruppe ausgeklammert werden.

Die zur weiteren Ursachenklärung der Variabilität der freien Aminosäuren durchgeführten Korrelationsuntersuchungen ergaben:
negative Korrelationen für die Aminosäure-Paare Asparaginsäure/Alanin, Arginin/Ornithin, Ornithin/Citrullin,
positive Korrelationen für die Aminosäure-Paare Glycin/Serin und Alanin/Serin.
Nicht eindeutig waren die Korrelationsverhältnisse bei den Aminosäure-Paaren Arginin/Harnstoff und Urocaninsäure/Histidin.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAUER, H.: Untersuchungen am Stratum corneum gesunder menschlicher Haut bezüglich der Tiefenverteilung von Aminosäuren und osmotisch wirksamen Substanzen
Diss. München 1970

2. BERNSTEIN, I.A.: Chemical Differentiation in the Epidermis
J.Soc.Cosmet.Chem., 21, 583-594 (1970)

3. BURKE, R.C., LEE, TH., BUETTNER-JANUSCH,V.:
Free aminoacids and water soluble peptides in stratum corneum and skin surface film in human beings.
Yale J.Biol.Med., 38, 355-373, (1966)

4. CROUNSE, R.G., ROTHBERG, S.:
Evaluation of the enzymes of the Krebs-Henseleit cycle in human epidermis
J.invest.Derm., 36, 287-292, (1961)

5. FOX, CH., TASSOW, J.A., RIEGER, M.M., DEEM, D.E.:
J.Coc.Cosmet.Chem., 13, 263, (1962)

6. GRÜNEBERG, TH., SZAKALL, A.:
Über den Gehalt an Schwefel und H_2O-löslichen Bestandteilen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung
Arch.klin.exp.Derm., 201, 361, (1955)

7. HERDENSTAM, C.G.: Acta derm-venerol.(Stockholm), 42, Suppl.47, (1962)

8. HERRMANN, F., IPPEN, H., SCHAEFER, H., STÜTTGEN, G.:
Biochemie der Haut
Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

9. KLOSS, G., SCHWARZ, E.:
Freie Aminosäuren und andere Ninhydrin-positive Substanzen in normaler Hornschicht und in Psoriasis-Schuppen
Arch.klin.exp.Derm., 228, 188-198, (1967)

10. KUEGELGEN, H.von, SCHWARZ, E.:
Zur Frage von Altersveränderungen der Hautoberfläche
Arch.Derm.Forsch., 248, 355-360, (1974)

11. LADEN, E.L., LINDEN, J.:
Arch.Derm.Chicago, 71, 219, (1955)

12. MATOLTSY, A.G., SCHRAGGER, A., MATOLTSY, M.:
Observations on regulation of the skin barrier
J.invest.Derm., 38, 251, (1962)

13. MIESCHER, G.: Die Haut als Organ der Abwehr
Hautarzt, 8, 88-93, (1957)

14. MÜLLER, W.: Aminosäurekonzentrationen in der Hornschicht und deren Beziehungen zu exogenen und endogenen Faktoren
Diss. München 1973

15. PRATZEL, H., GEIGER, K.:
Zur Biochemie der freien Aminosäuren im Stratum corneum menschlicher Epidermis
I. Arginasereaktion
Arch.derm.Forsch., (im Druck)

16. PRATZEL, H.: Zur Veränderung der relativen Konzentration der freien Aminosäuren im Stratum corneum menschlicher Epidermis durch gezielte Umwelteinflüsse
1. Einfluß von UV-Strahlung
Arch.derm.Forsch., (im Druck)

17. PRATZEL, H.: Parametrische Auswertung unvollständiger chromatographischer Trennungen mit dem Fortran-Programm CHROMA nach einer Bi-Gauss-Approximation
Z.Anal.Chem., 261, 369-376 (1972)

18. PRATZEL, H.: Pers.Mitteilungen, 1977

19. ROBERTS, E., FRANKEL, S.:
Cancer Res., 9, 350 (1949)

20. RÖCKL, H., SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Der Einfluß wasserlöslicher Bestandteile der Hornschicht auf Bakterien

Arch.klin.exp.Derm., 205, 420 (1957)

21. RÖCKL, H., PASCHER, G.:
Der Einfluß wasserlöslicher Bestandteile der Hornschicht auf Bakterien
II.Mitteilung
Arch.Klin.exp.Derm., 210, 531 (1960)

22. ROGERS, G.E.: The localisation and significance of arginine and citrulline in proteins of the hair follicle
J.Histochem.Cytochem., 11, 700-705 (1963)

23. ROTHBERG, S., van SCOTT, E.J.:
Evaluation of arginase activity in normal epidermis tissue and pathological stratum corneum
J.invest.Derm., 31, 263-268 (1958)

24. ROTHMAN, St., SULLIVAN, M.B.:
Amino Acids on the Normal Human Skin Surface
J.invest.Derm., 13, 319-321 (1949)

25. SALFELD, K.: Aesthet.Med., 14, 313-320, (1965)

26. SCHAAF, F.: Probleme dermatologischer Grundlagenforschung
Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg (1969)

27. SCHWARZ, E.: Biochemische Stigmata menschlicher Hautoberfläche im Alter
Z.klin.Chem. klin.Biochem., 12, 93 (1974)

28. SCHWARZ, E.: Klinisch-chemische Analyse von menschlicher Hautoberfläche
Z.klin.chem.Biochemie, 5, 247-251, (1967)

29. SCHWARZ, E., KLOSS, G.:
Freie Aminosäuren und zugehörige Substanzen in abschabbarer Hornschicht unbefallener Psoriatikerhaut
Arch.klin.exp.Derm., 231, 311-317 (1968)

30. SCHWARZ, E.: Freie Aminosäuren und verwandte Verbindungen in der abschabbaren Hornschicht unbefallener Haut von mikrobiellen Ekzematikern und Hautgesunden

Arch.derm.Forsch., 242, 87-96 (1971)

31. SCHWARZ, E., THIES, W., KLOSS, G.:
Freie Aminosäuren in Ichthyosisschuppen und in Callus
Arch.klin.exp.Derm., 235, 43 (1969)

32. SCHWARZ, E.:
Freie Aminosäuren und Harnstoff in psoriatischen und normalen epidermalen Verhornungsprodukten
Arch.klin.exp.Derm., 225,1, 290-305 (1966)

33. SCHWARZ, E.:
Abbau von Histidin zu Urocaninsäure in der Epidermis
Biochemische Z., 334, 415-424 (1961)

34. SCHWARZ, E.:
Zur Frage der Histidin-Conversion zu Urocaninsäure in der Epidermis
Arch.klin.exp.Derm., 237, 675-683 (1970)

35. SCHWARZ, E.:
Zur Frage chemischer Stigmata der Epidermis und ihrer Adnexe beim konstitutionellen Ekzematiker
Vortrag bei der 45. Tagung der Nordwestdeutschen Dermatologischen Gesellschaft gemeinsam mit der Hamburger Dermatologischen Gesellschaft, Norderney (1968)

36. SCHWARZ, E.:
Was weiß man von der epidermalen Verhornung
Z.Haut-u.Geschl.-Krht., 42, 791-806 (1967)

37. SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Freie Aminosäuren an der Hautoberfläche
Quantitative Untersuchungen zur Frage der physiologischen Bedeutung
Arch.Derm.Syph., 200, 59 (1955)

38. SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Quantitative Untersuchungen über die freien Aminosäuren der Hautoberfläche - zur Frage ihrer Genese
Klin.Wschr., 41/42, 997-1000 (1953)

39. SPIER, H.W., SZAKALL, A., FISCHER, A., KLASCHKA, F.:
Belastungen der Haut, ihre Gesetzmäßigkeiten und ihre Folgen

Dermatologische Wschr., 142, 1073 (1960)

40. SPIER, H.W., SCHWARZ, E.:
Chemie der Hornschicht (Symposium)
Proc.XII. Inter.Congr.Derm.
Washington (1962)

41. SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Physiologie der Hautoberfläche
Acta.Probl.Derm., 1, 1-46 (1959)

42. SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Analytische und physiologische Untersuchungen über die wasserlöslichen Inhaltsstoffe der peripheren Hornschicht
Congr.Derm., II, 14-22 (1957)

43. SPIER, H.W., PASCHER, G.:
Zur analytischen und funktionellen Physiologie der Hautoberfläche
D.Hausarzt, 7, 55-60, (1956)

44. STÜPEL, H., SZAKALL, A.:
Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut
Dr.Hüthig Verlag, Heidelberg (1957)

45. SZAKALL, A.: Über die Eigenschaften, Herkunft und physiologischen Funktionen der die H-Ionen-Konzentration bestimmenden Wirkstoffe in der verhornten Epidermis
Arch.klin.exp.Derm., 201, 331-360 (1955)

46. SZAKALL, A.: Fette und Seifen, 53, 399 (1951)

47. TABACHNICK, J., LA BADIE, J.H.:
Studies on the biochemistry of Epidermis
IV. Free aminoacids, Ammonia, Urea, PCS of Guinea pig epidermis
J.invest.Derm., 54, 24-31 (1970)

48. STÜTTGEN, G., SCHÄFER, H.:
Funktionelle Dermatologie
Springer Verlag, Berlin (1974)

49. PASCHER, G., STEINBRUCK v., G., SPIER, H.W.:
Arch.klin.exp.Derm., 204, 140 (1957)
50. FIEDLER, H.P.:
Der Schweiß
Aulendorf: Editio Cantor (1969)
51. SATO, K., DOBSON, R.L.:
J.invest.Derm., 54, 443 (1970)

A N H A N G

Zu Abschnitt III, Tabelle 6 und 7.

Abb.12 bis 78: stellen das Korrelationsverhalten von je zwei AS graphisch dar, die an einer gemeinsamen chemischen Reaktion beteiligt bzw. gemeinsamer Herkunft sind.
Auf der Abszisse sind die Mol/100 Mol-Werte der einen, auf der Ordinate die Mol/100 Mol-Werte der anderen AS des untersuchten AS-Paars aufgetragen.
In das Koordinatensystem ist für jede VP, bei der eine positive bzw. negative Korrelation aufgefunden wurde, die Gerade eingezeichnet, um welche die Molsummen $(AS_1 + AS_2)$ streuen.
Diese Gerade ist charakterisiert:
bei einer negativen Korrelation durch den konstanten Wert der 12 Molsummen $(AS_1 + AS_2)$ von den 4 Abrißstellen und den 3 Abrißterminen:

$$(AS_1 + AS_2)_1 = (AS_1 + AS_2)_2 = \ldots = (AS_1 + AS_2)_{12} ,$$

bei einer positiven Korrelation durch das konstante Verhältnis der Mol-Werte von AS_1 und AS_2 :

$$\left(\frac{AS_1}{AS_2}\right)_1 = \left(\frac{AS_1}{AS_2}\right)_2 = \ldots = \left(\frac{AS_1}{AS_2}\right)_{12} .$$

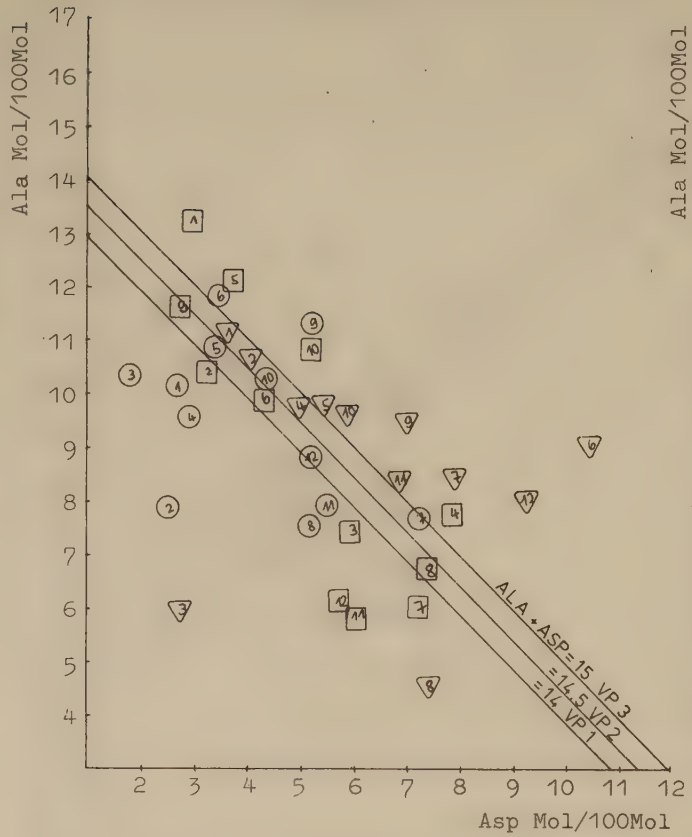

Abb.12: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP ① [2] ▽

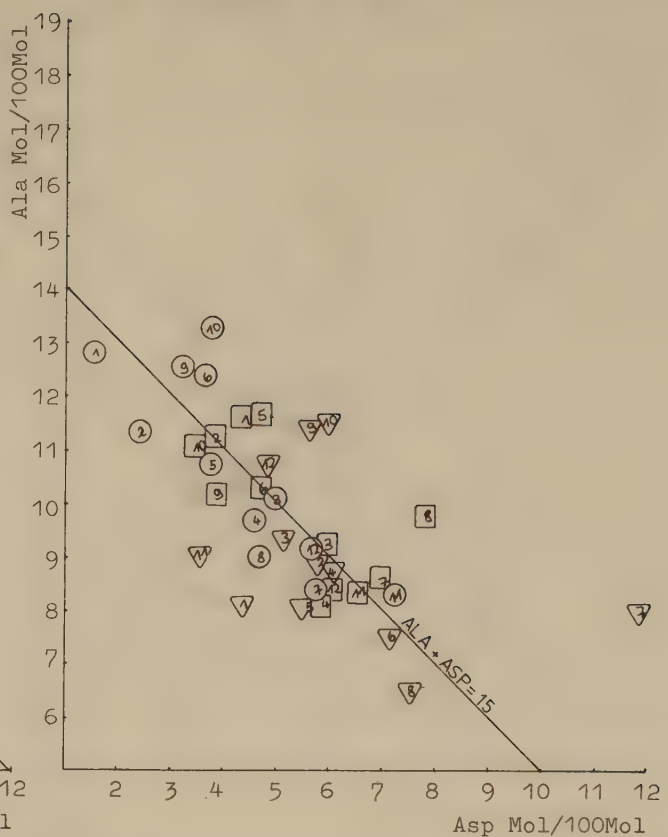

Abb.13: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP ④ [5] ▽

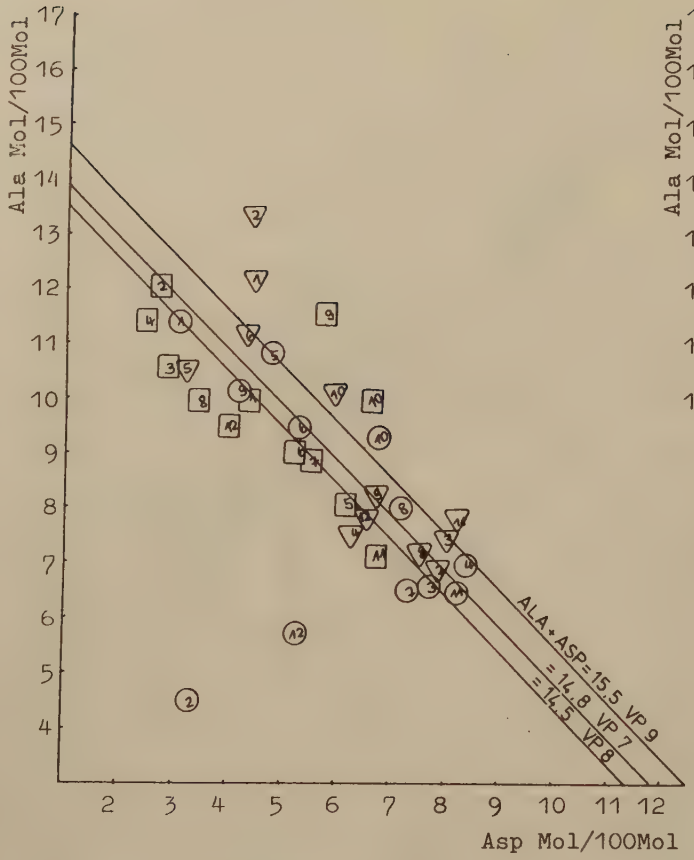

Abb.14: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP ⑦ ⑧ ⑨

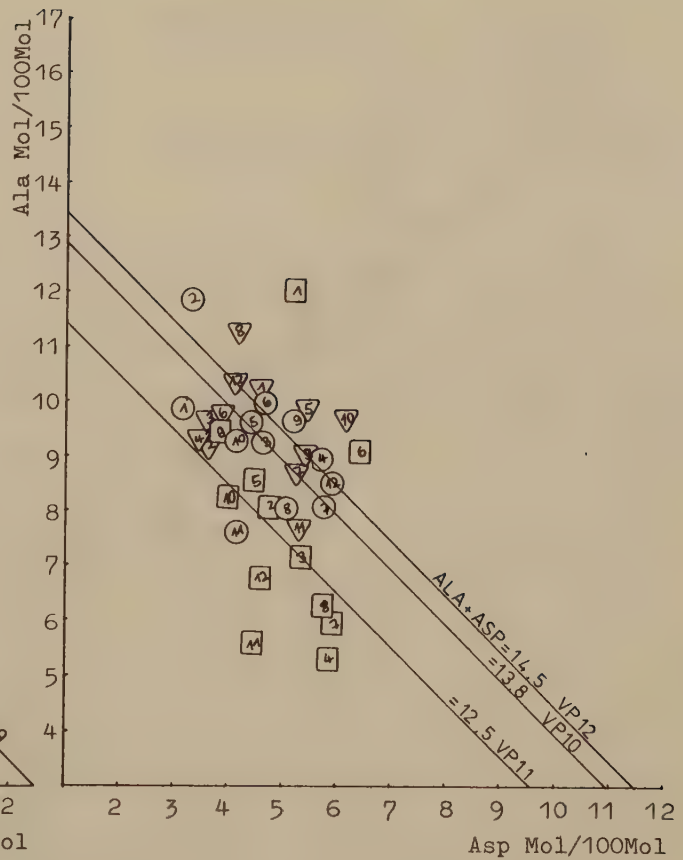

Abb.15: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP ⑩ ⑪ ⑫

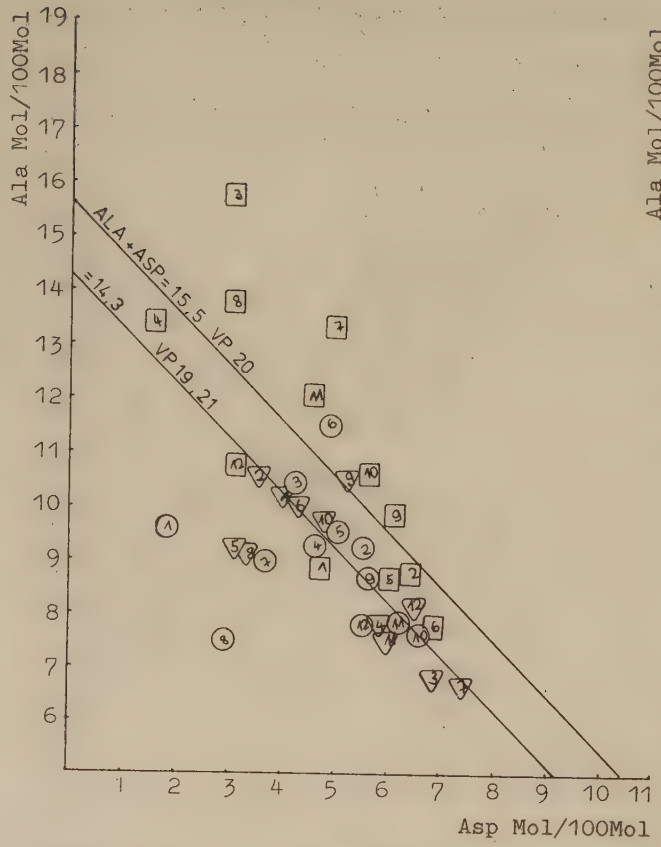

Abb.16: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (19) (20) (21)

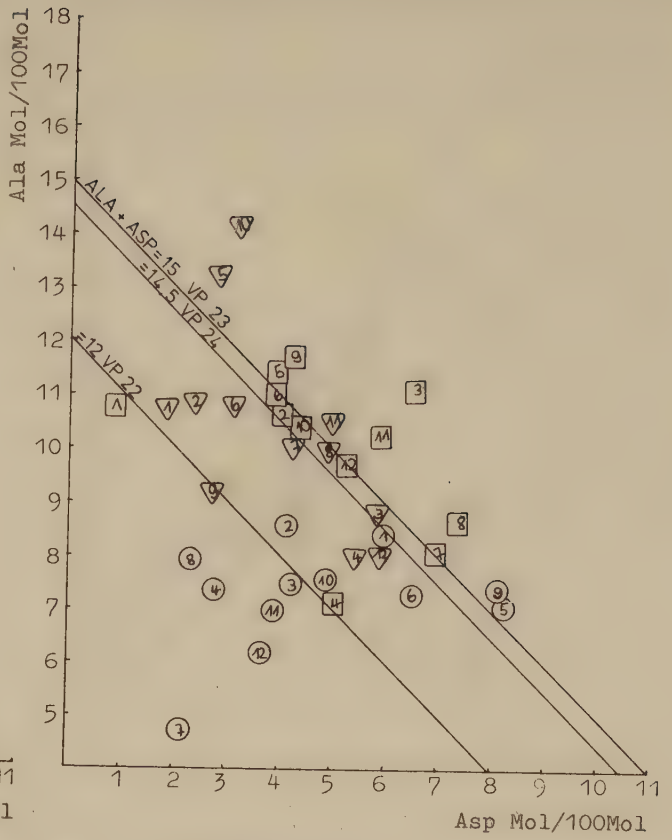

Abb.17: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (22) (23) (24)

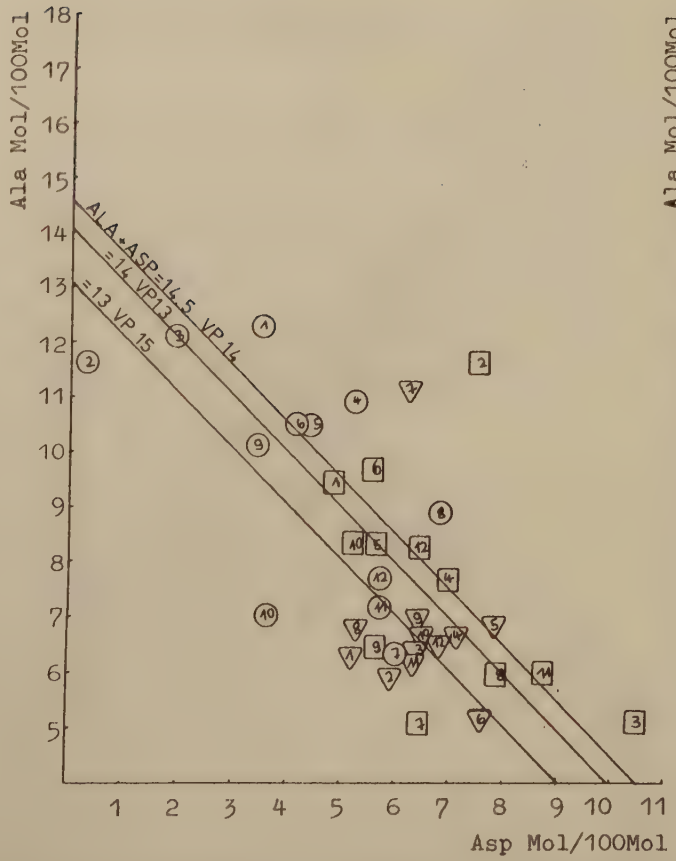

Abb.18: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (13) [14] ▽15

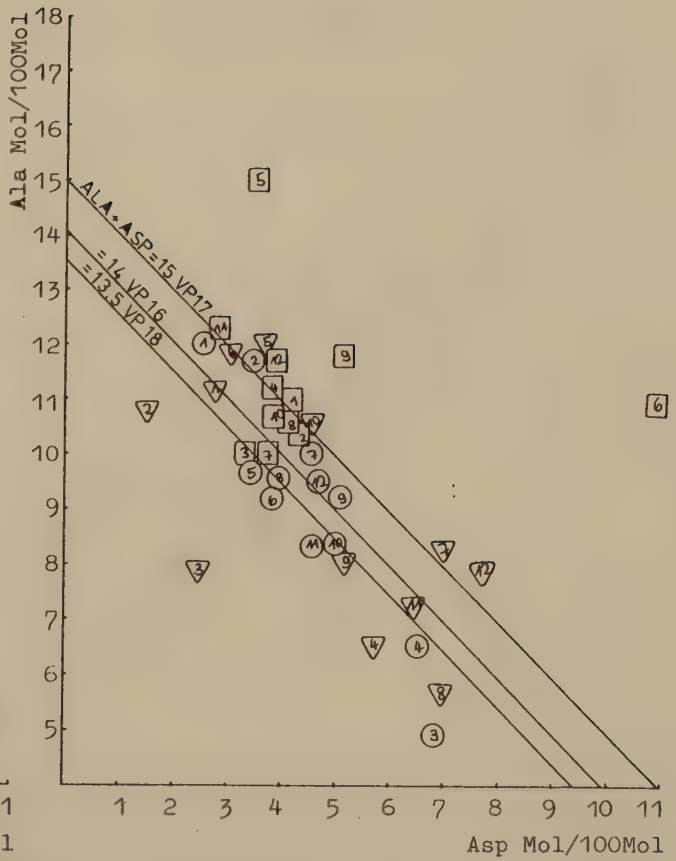

Abb.19: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (16) [17] ▽18

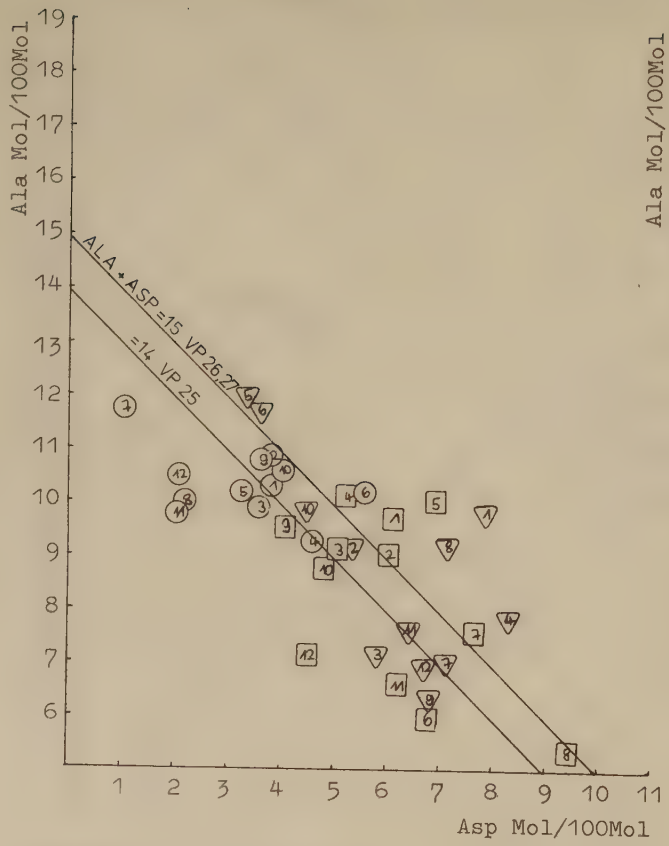

Abb.20: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (25) [26] ▽27

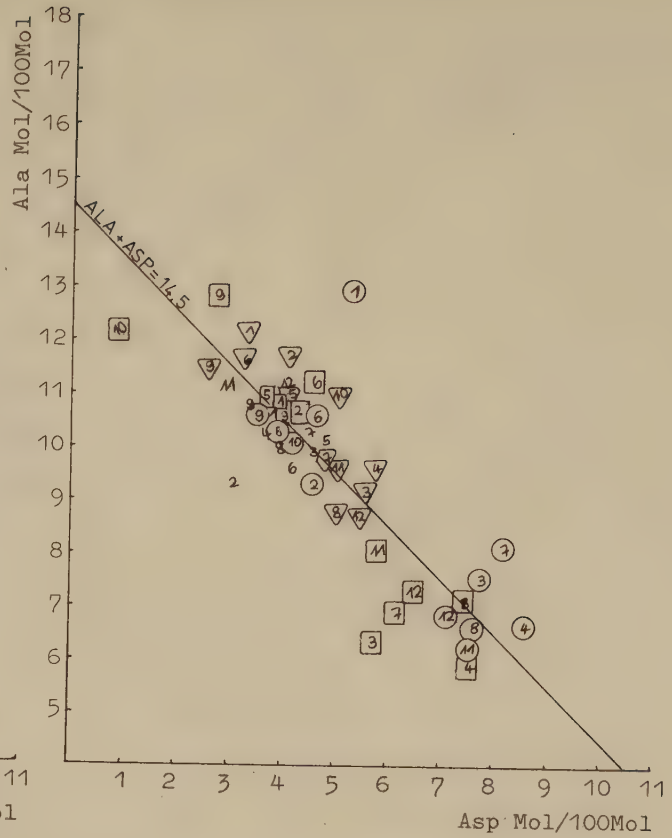

Abb.21: Korrelationsverhalten der AS Asp-Ala bei VP (28) [29] 30 ▽31

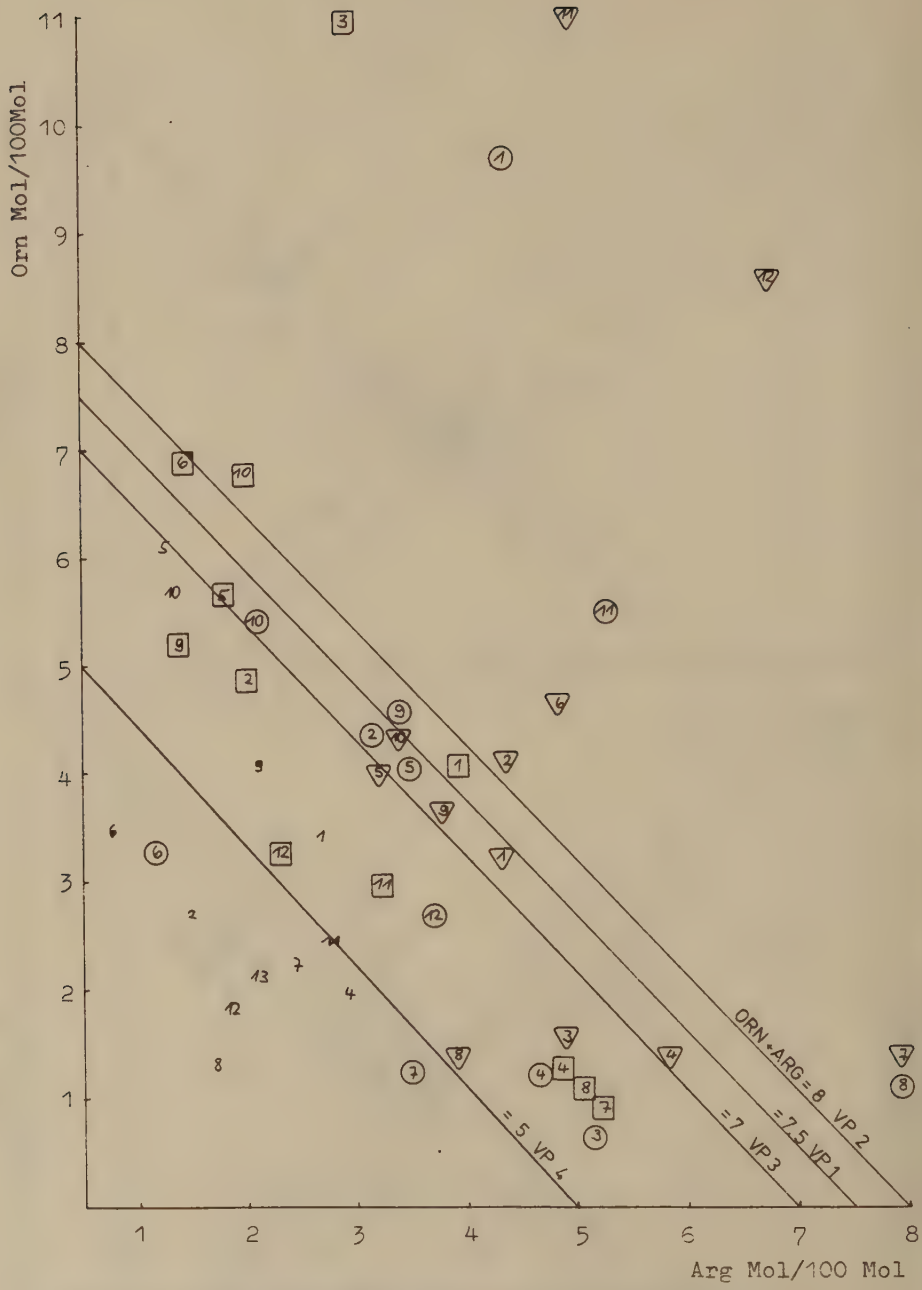

Abb.22: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn
bei VP ① ▽ 3 4

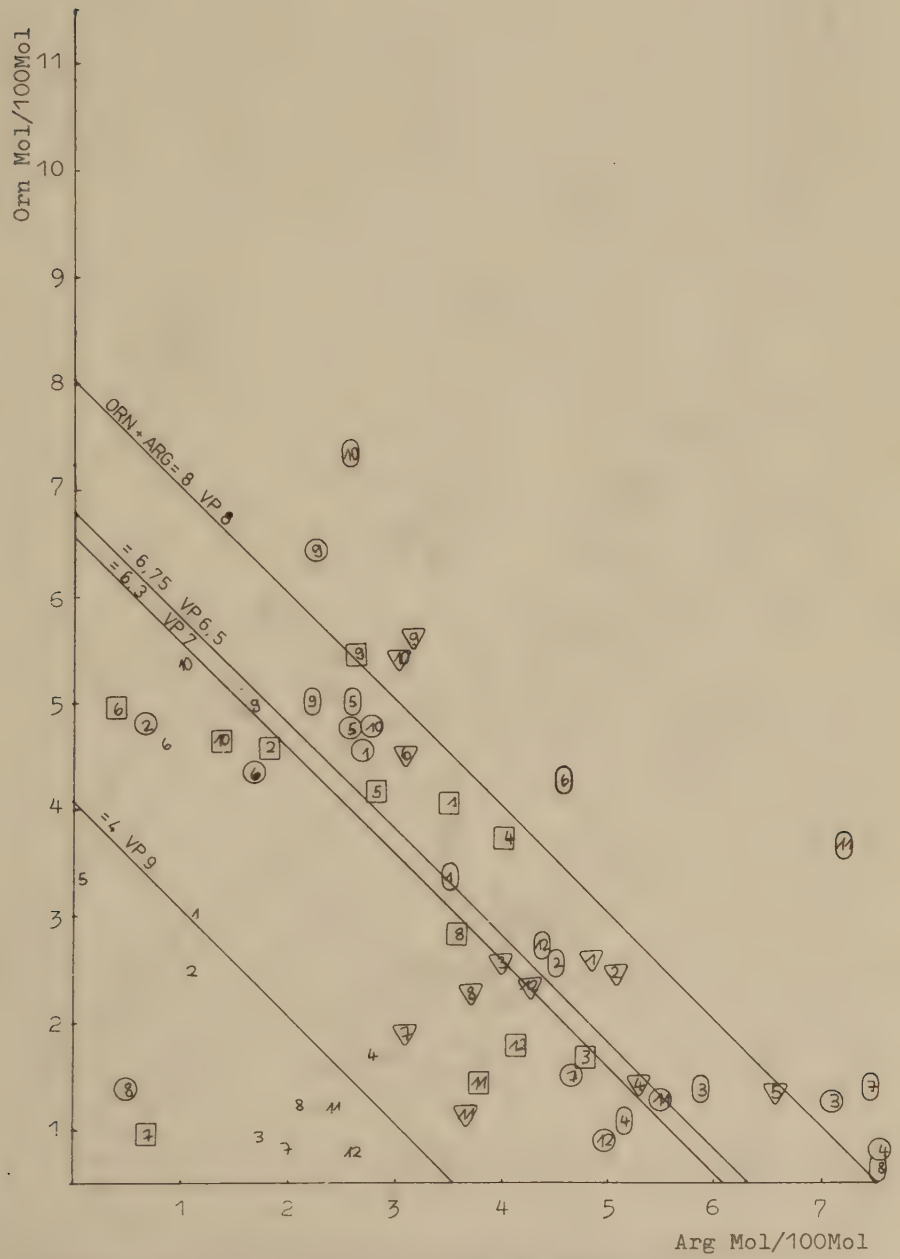

Abb.23: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn bei VP ⑤ ▽ 7 8 9

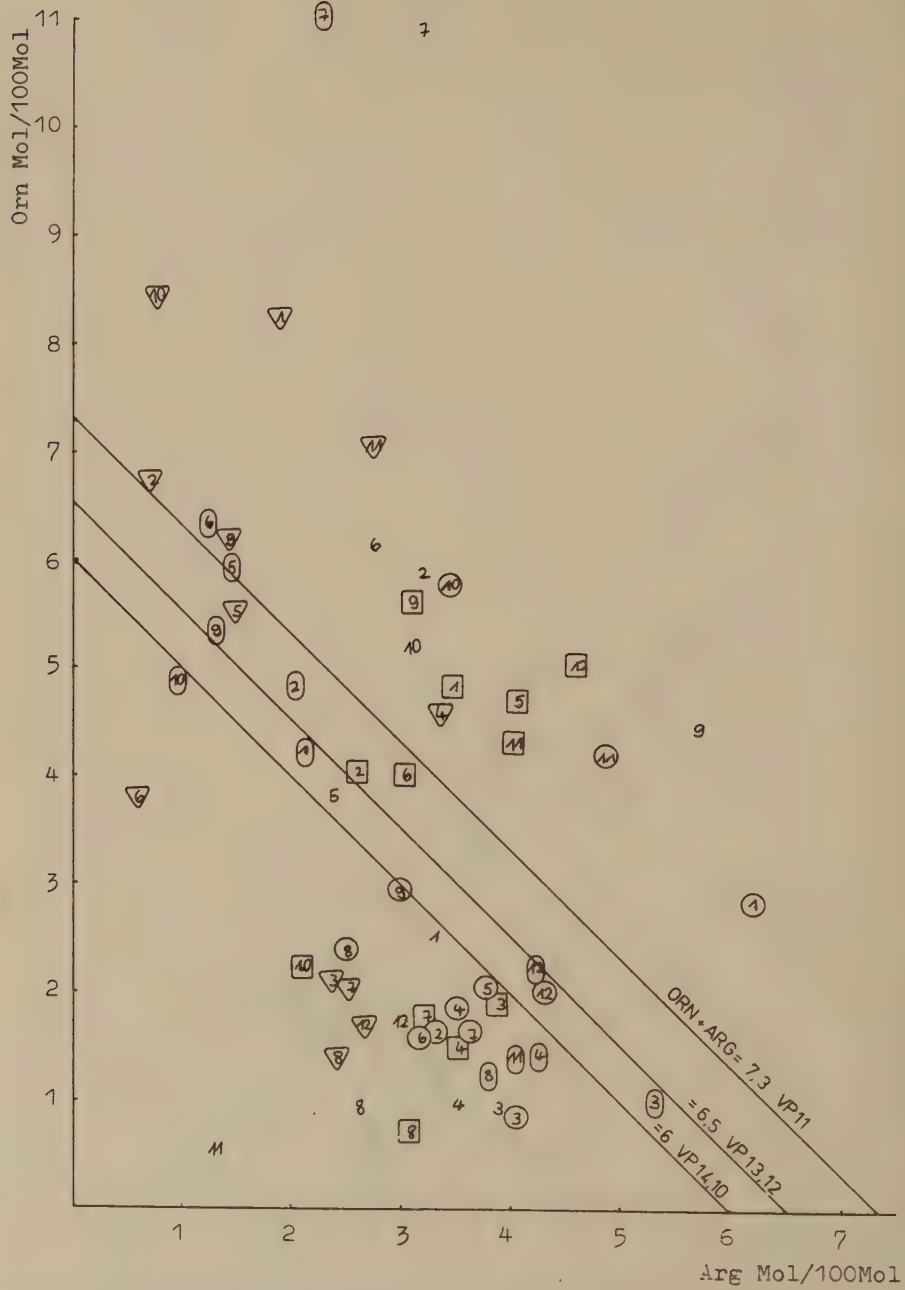

Abb.24: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn
bei VP ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭

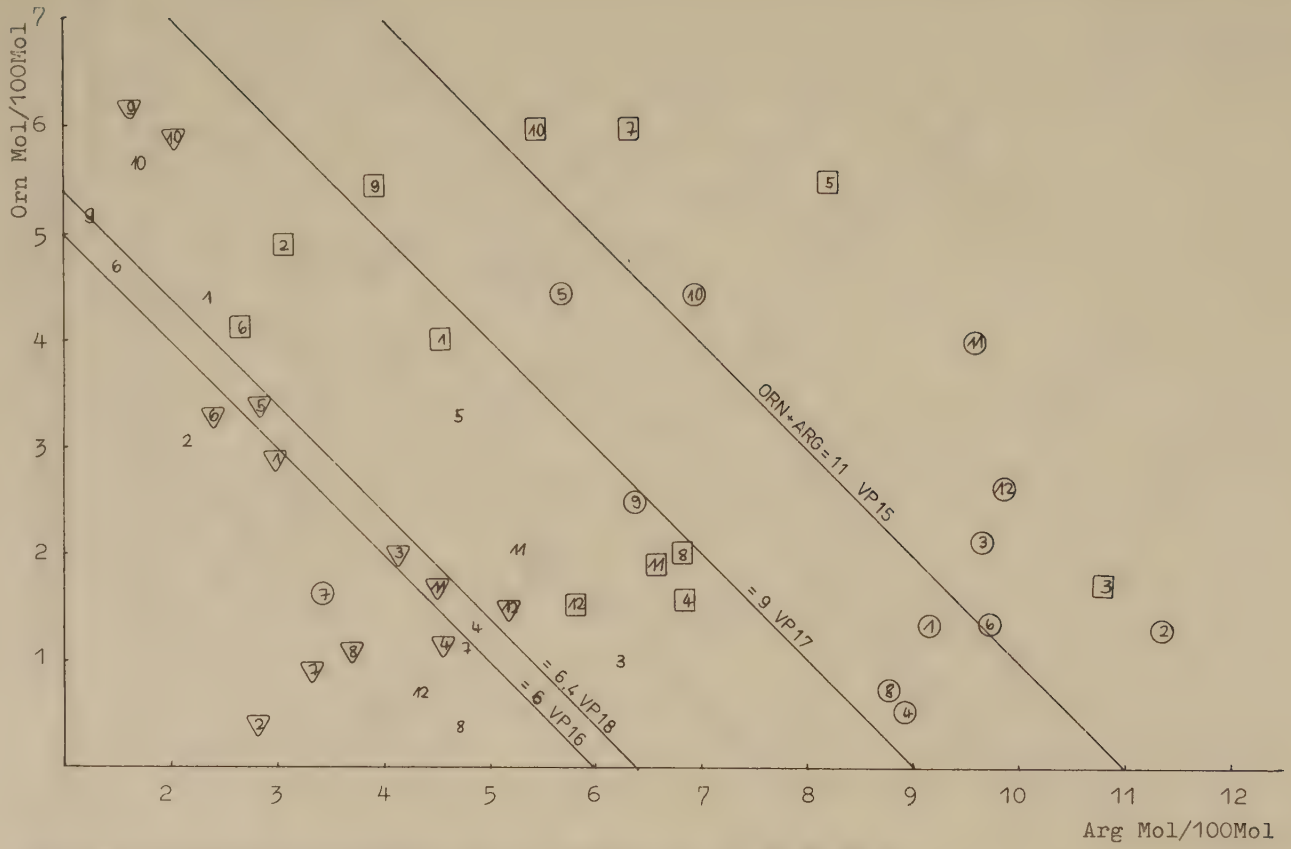

Abb.25: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn bei VP ⑮ ⑯ ⑰ ⑱

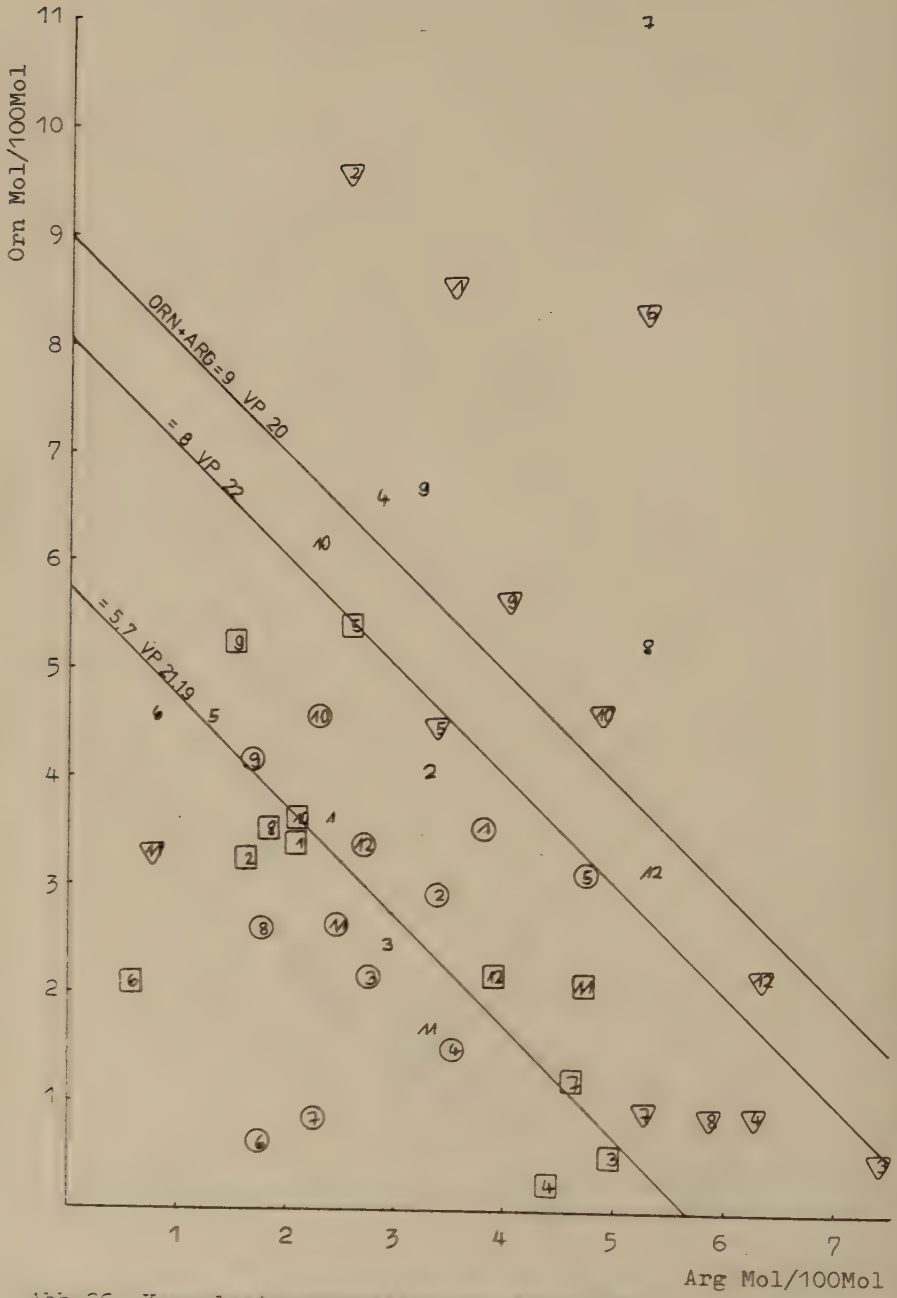

Abb.26: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn bei VP (19) (20) [21] 22

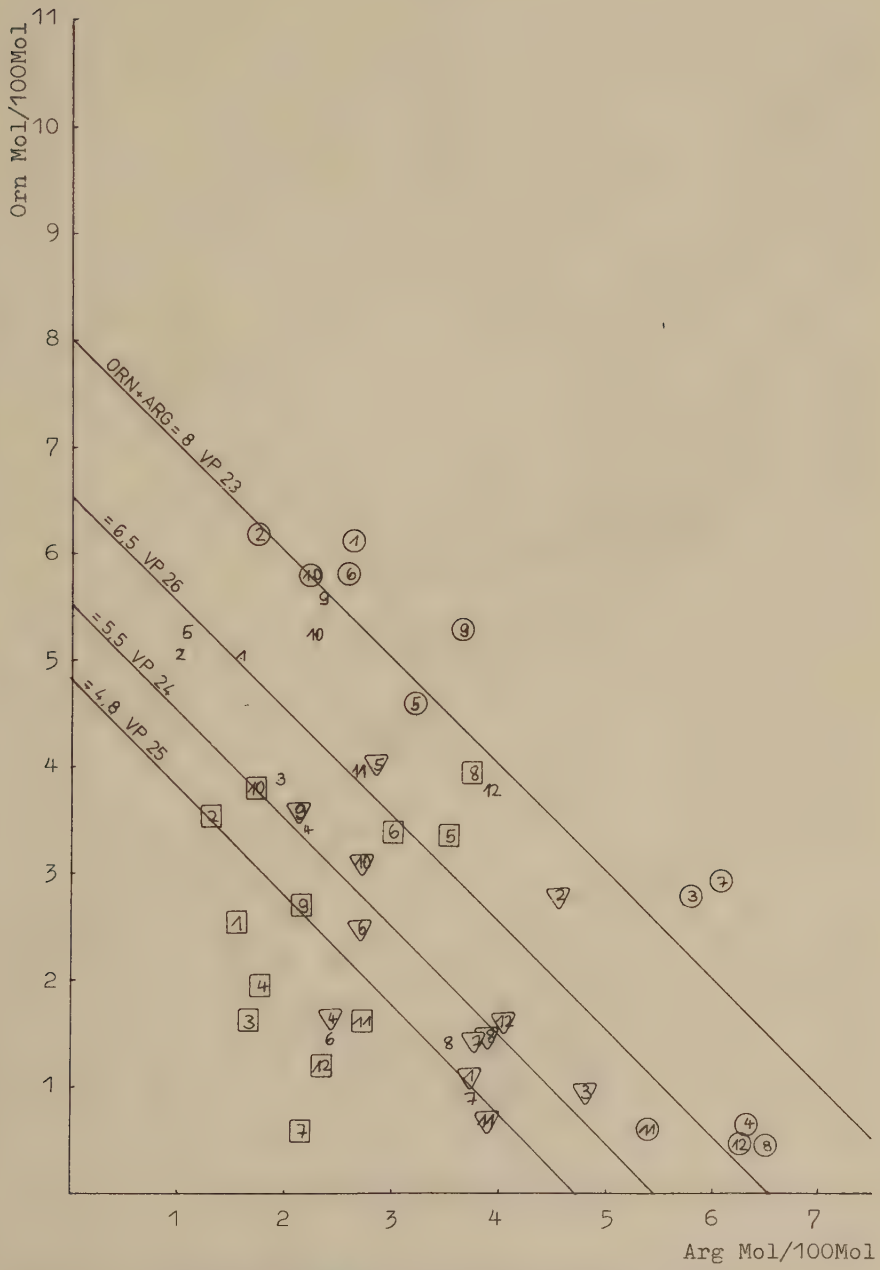

Abb.27: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn bei VP (23) ▽ [25] 26

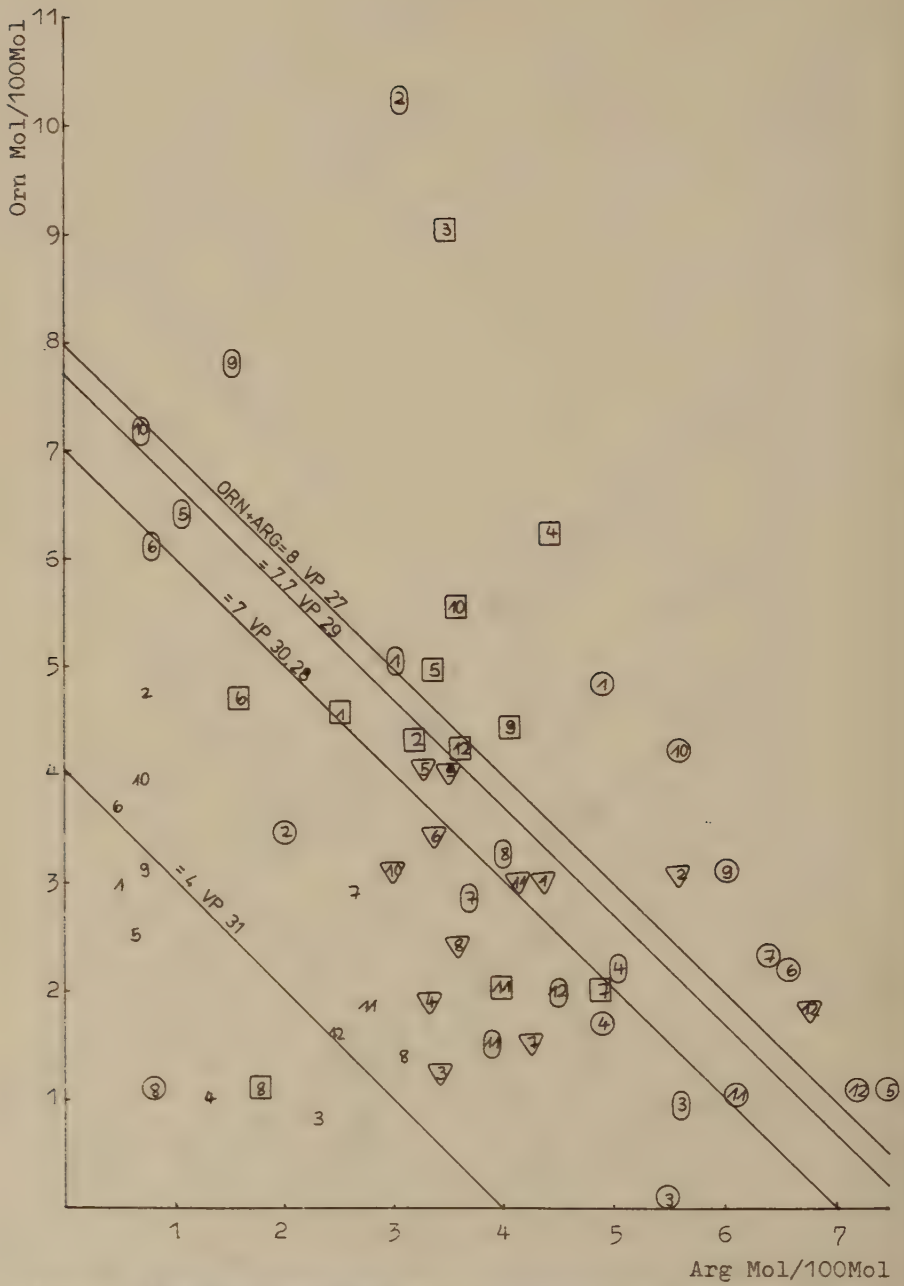

Abb.28: Korrelationsverhalten der AS Arg-Orn
bei VP ㉗ ㉙ ㉚ 31

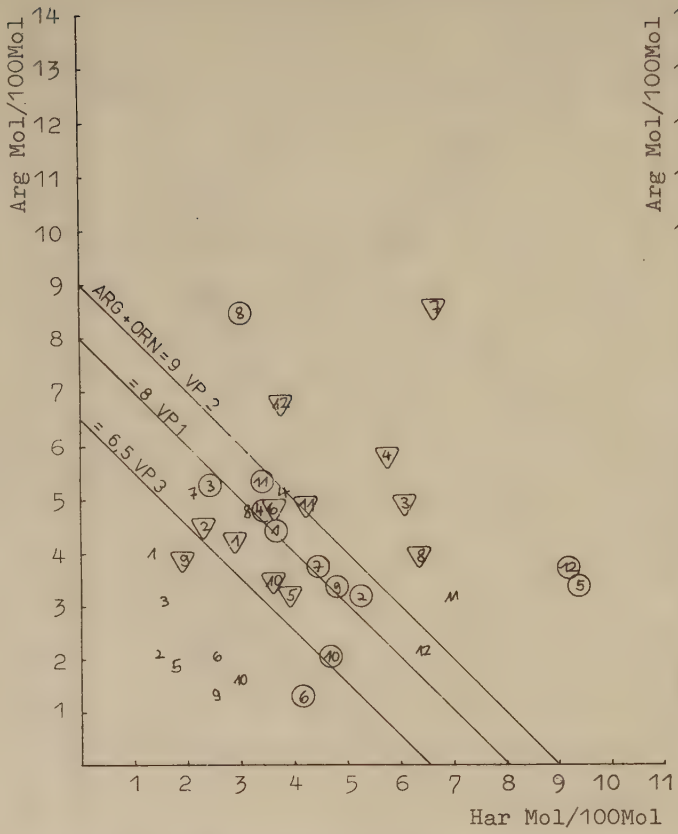

Abb. 29: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ① ② 3

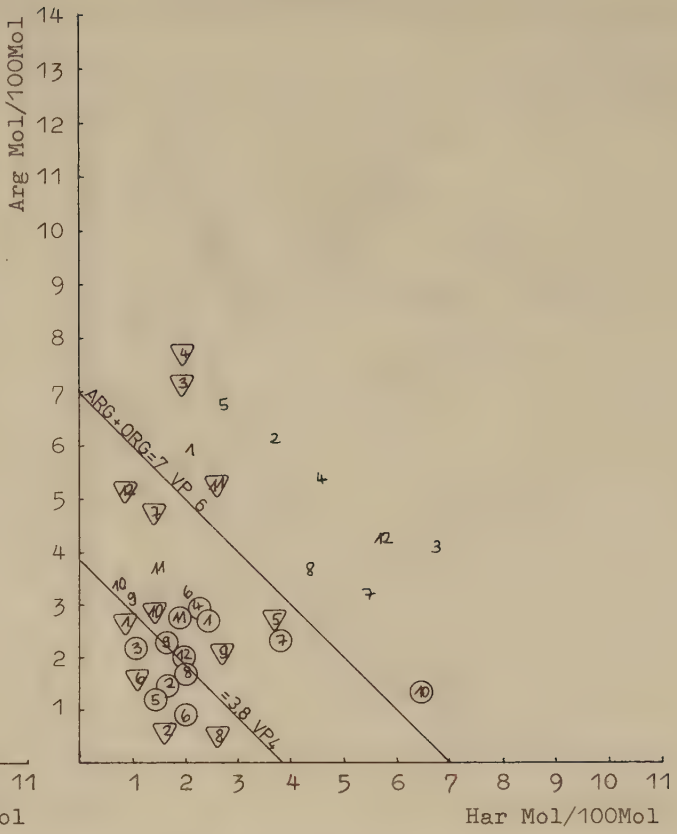

Abb.30: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ④ ⑤ 6

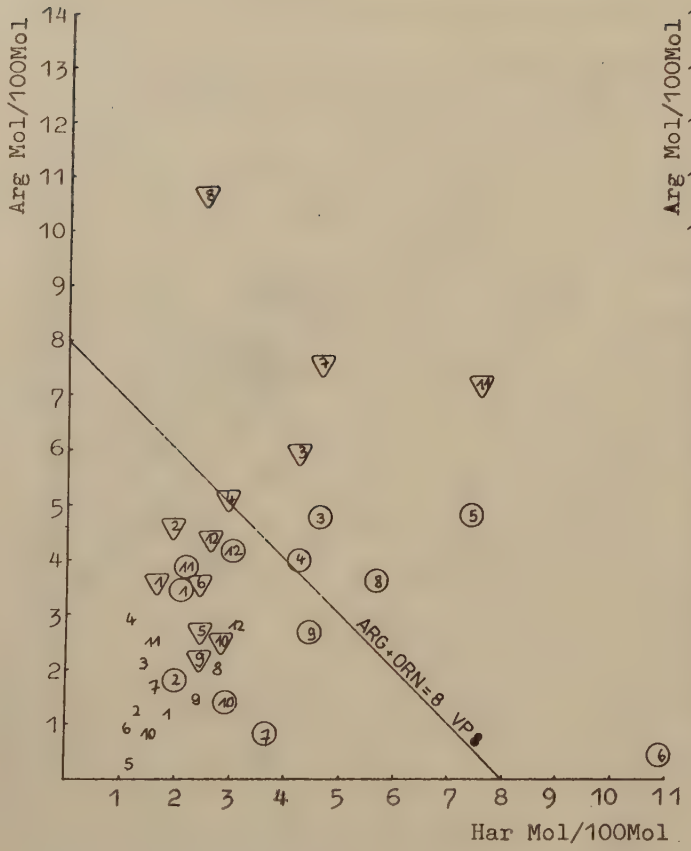

Abb.31: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ⑦ ⑧ 9

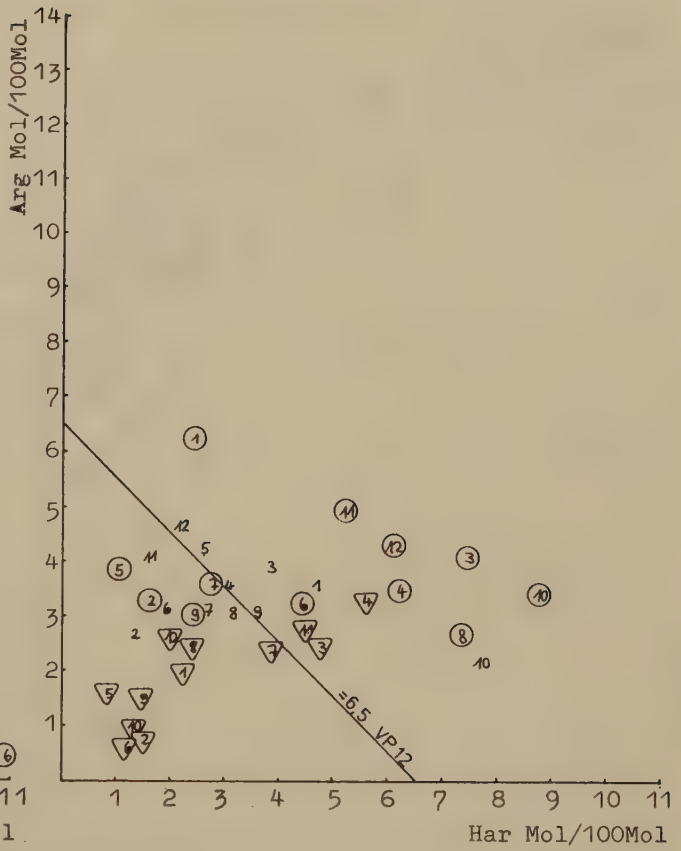

Abb.32: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ⑩ ⑪ 12

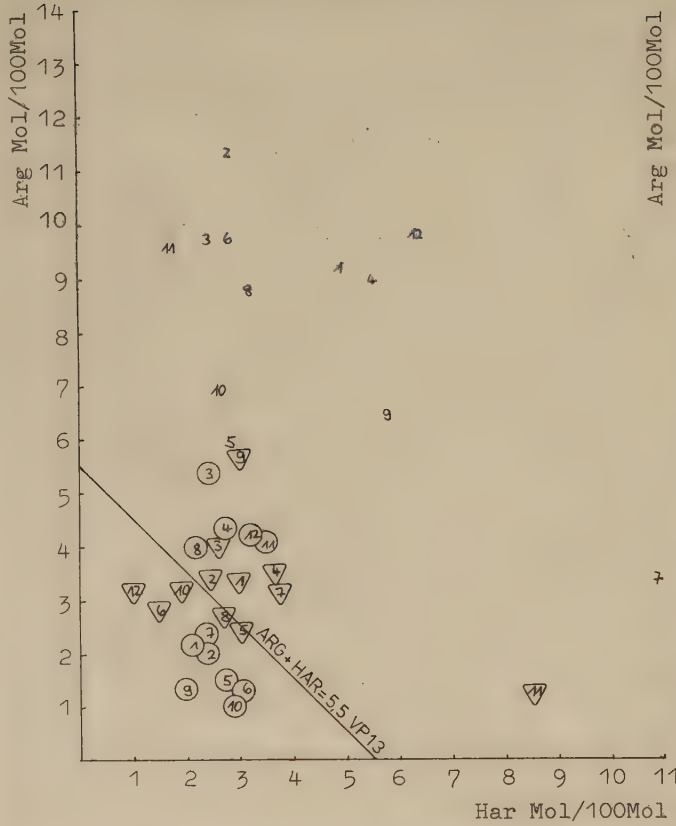

Abb.33: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP (13) (14) 15

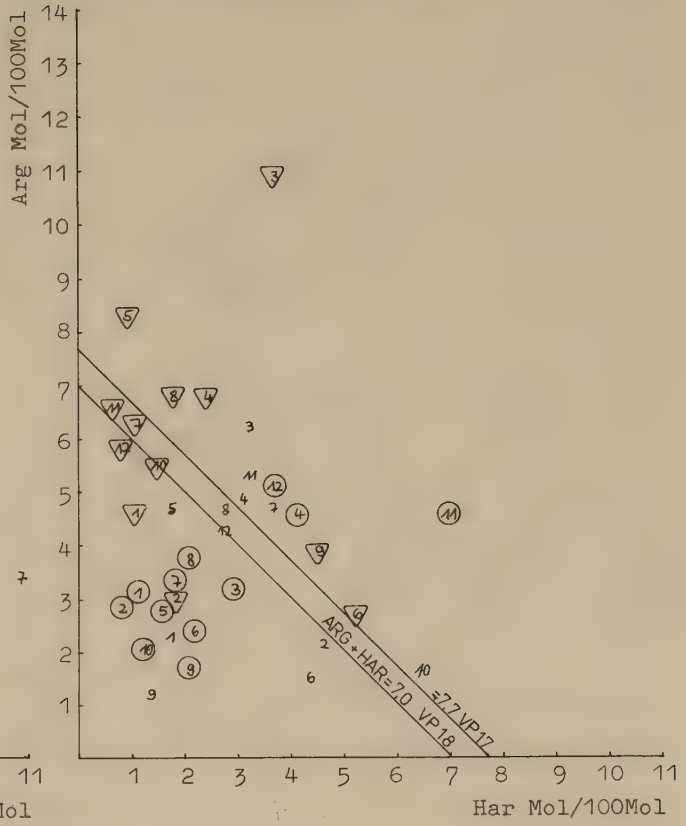

Abb.34: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP (16) (17) 18

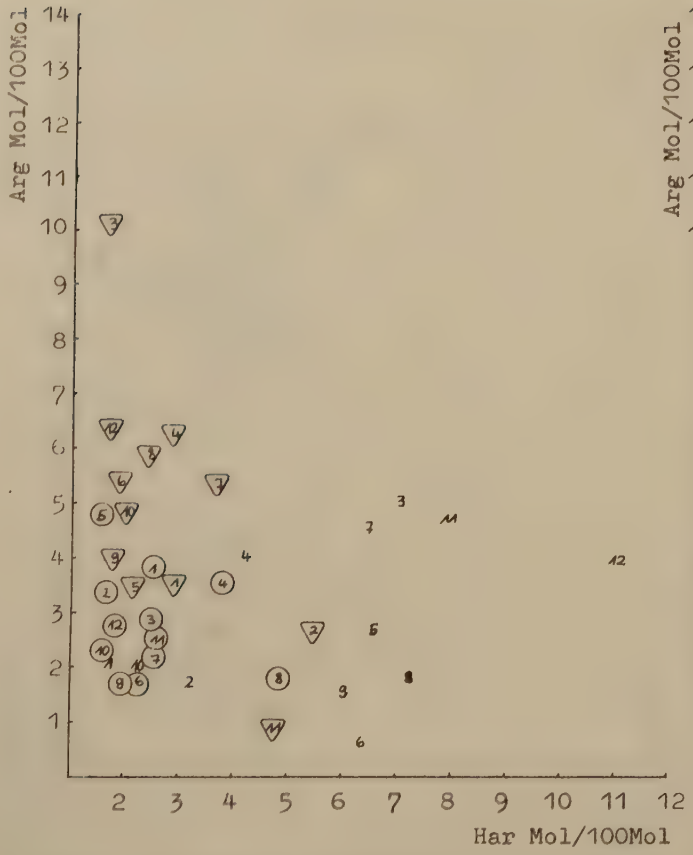

Abb.35: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP (19) (20) 21

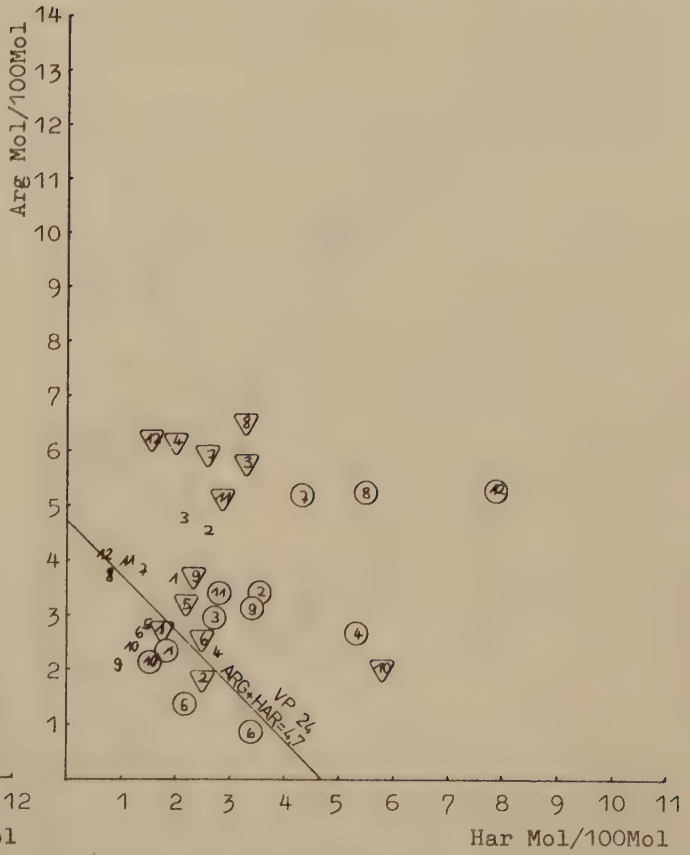

Abb.36: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP (22) (23) 24

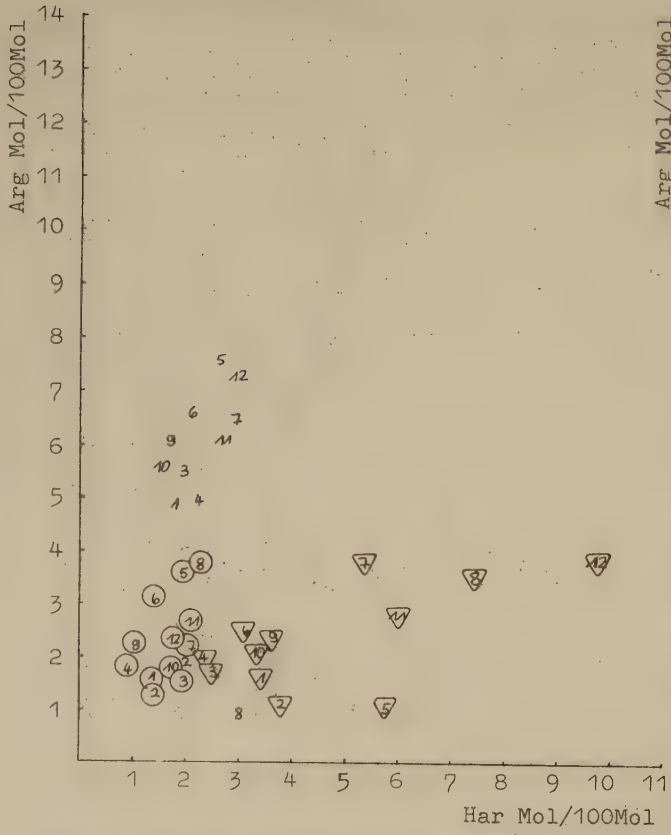

Abb.37: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ㉕ ㉖ ㉗

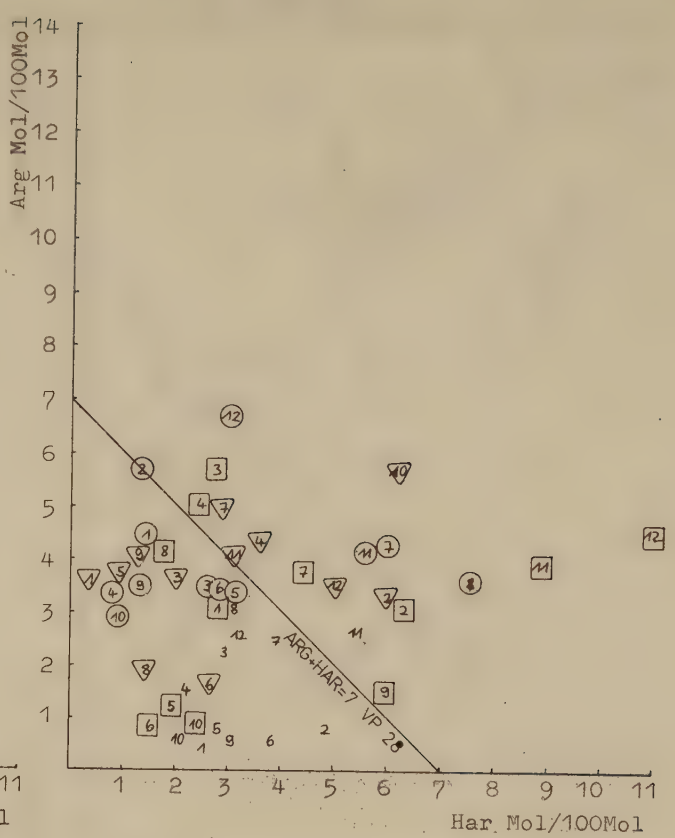

Abb.38: Korrelationsverhalten der AS Arg-Har bei VP ㉘ ㉙ ㉚ ㉛

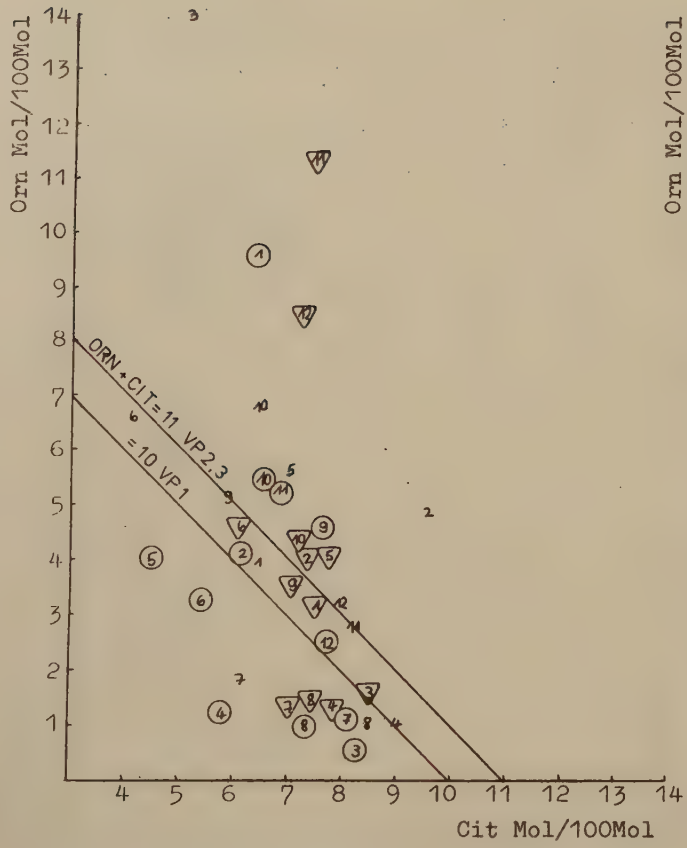

Abb.39: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP ① ② ③

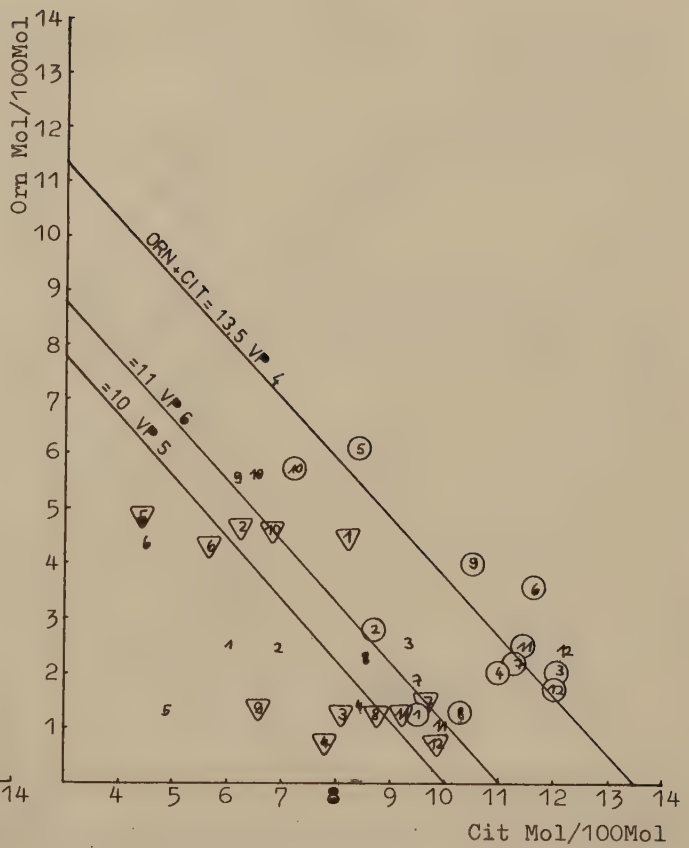

Abb.40: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP ④ ⑤ ⑥

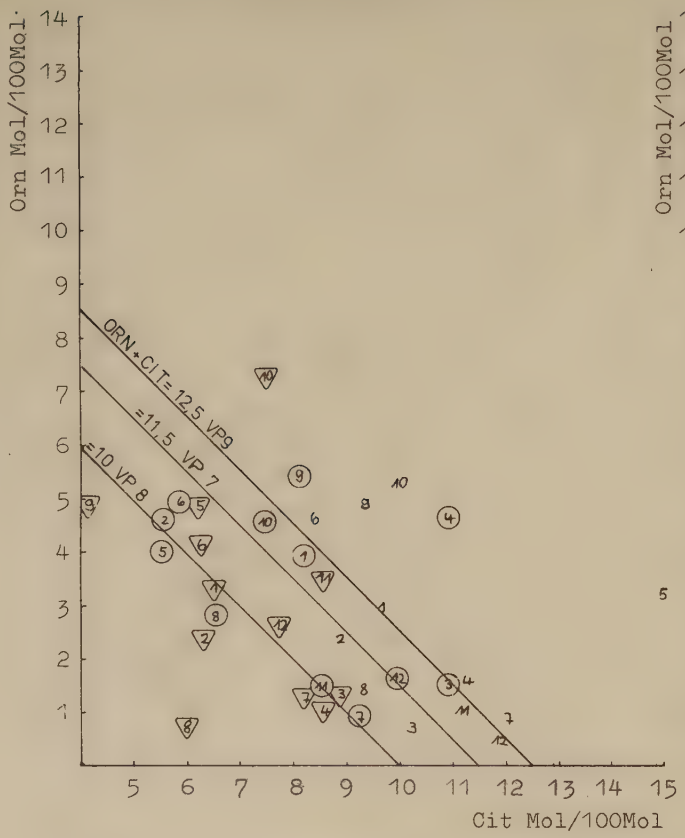

Abb.41: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP ⑦ ⑧ 9

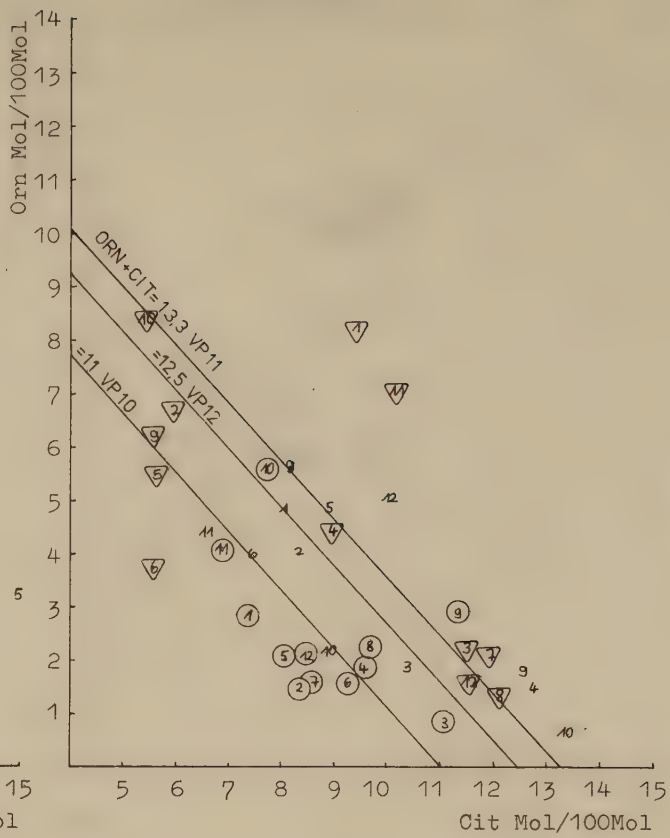

Abb.42: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP ⑩ 11 12

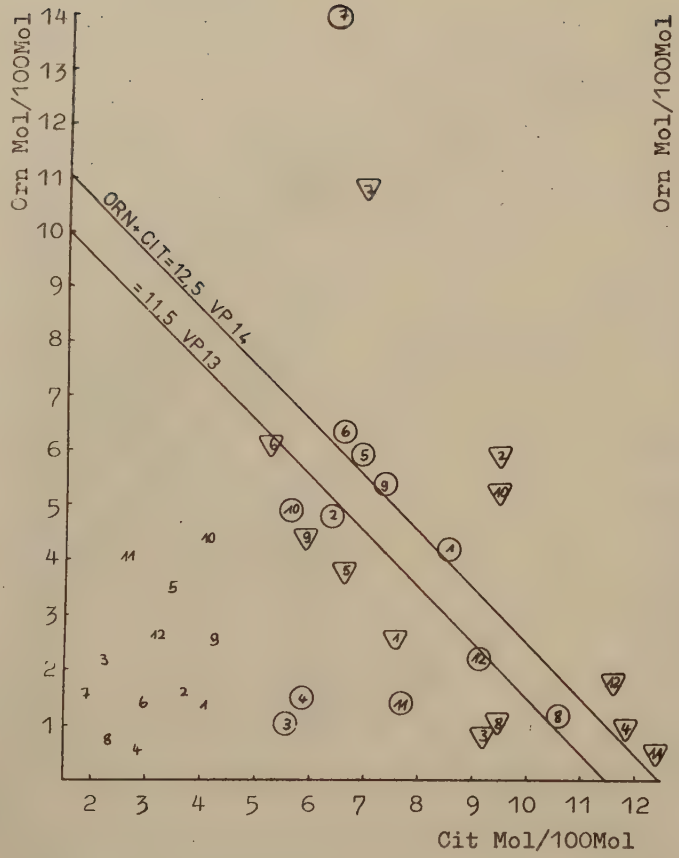

Abb.43: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP (13) (14) 15

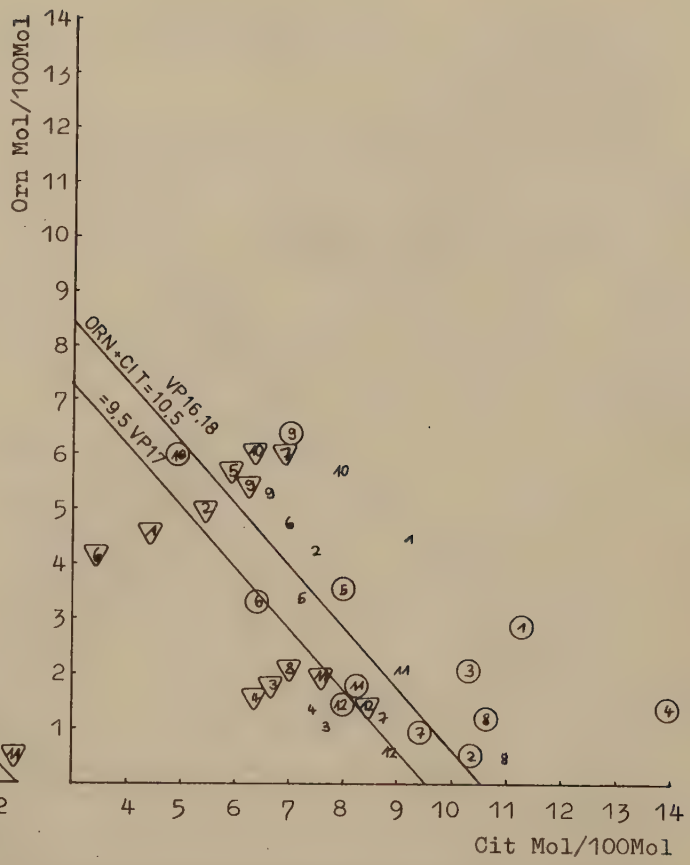

Abb.44: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP (16) (17) 18

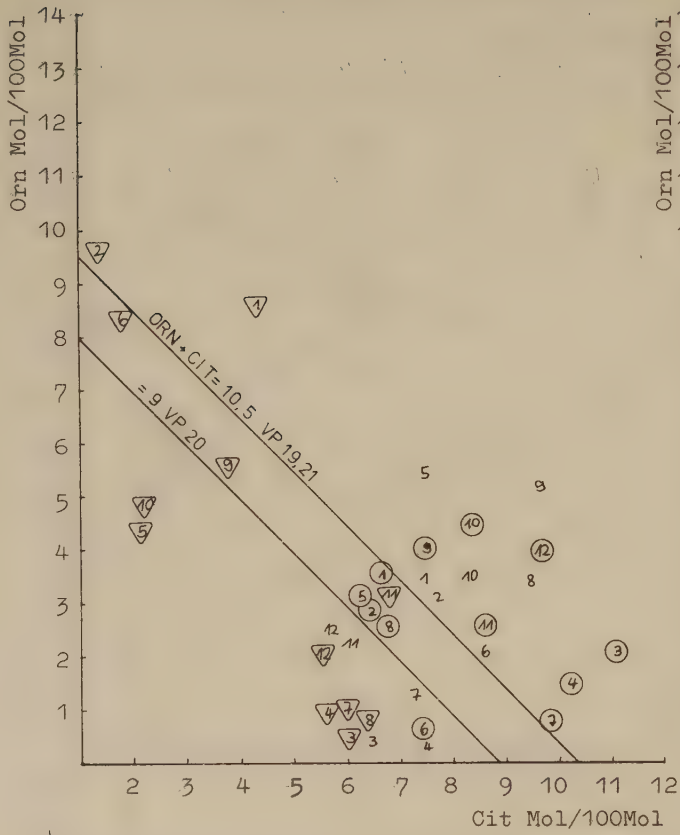

Abb.45: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP (19) (20) 21

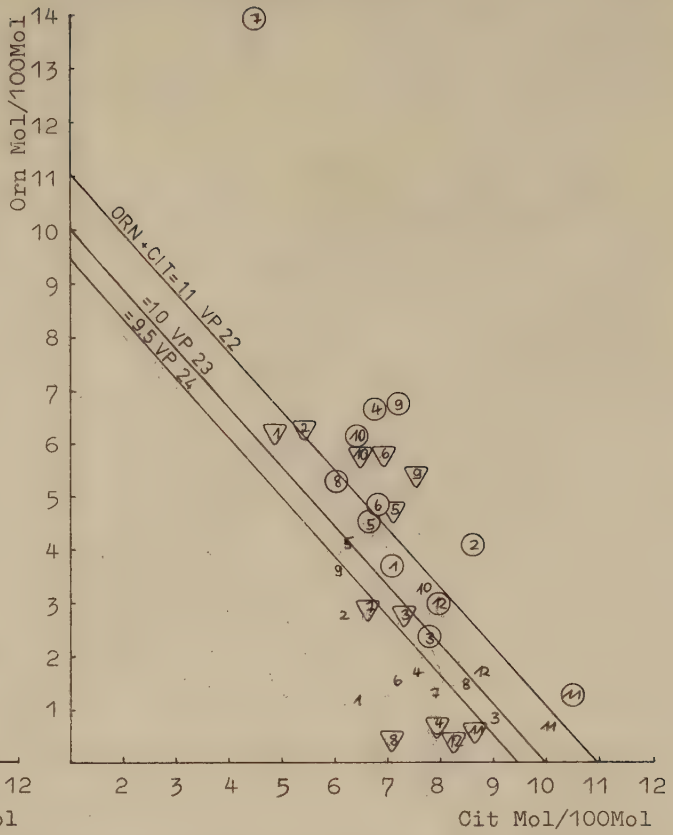

Abb.46: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP (22) (23) 24

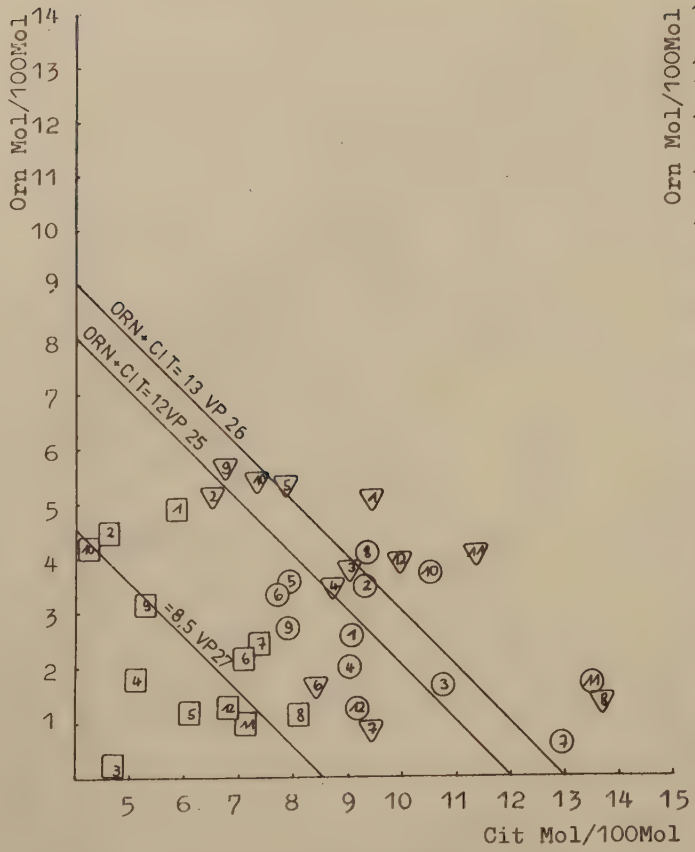

Abb.47: Korrelationsverhalten der AS Orn_Cit bei VP (25) (26) 27

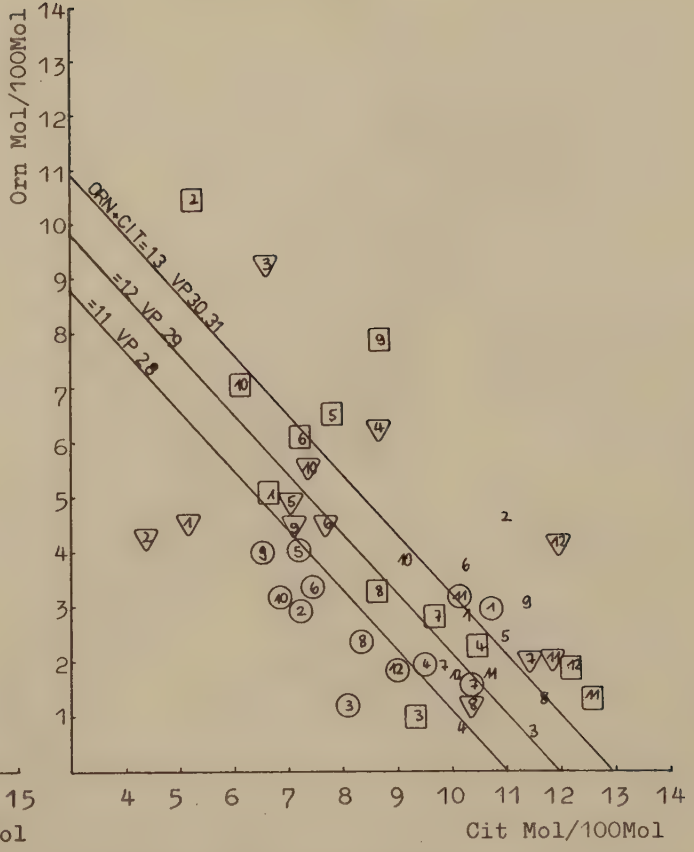

Abb.48: Korrelationsverhalten der AS Orn-Cit bei VP (28) (29) (30) 31

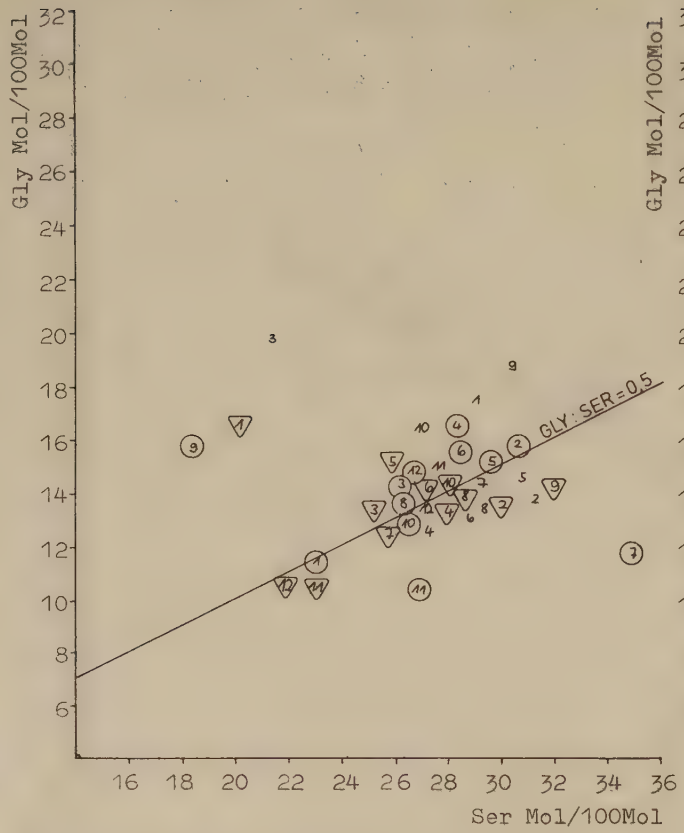

Abb.49: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ① ▽ 3

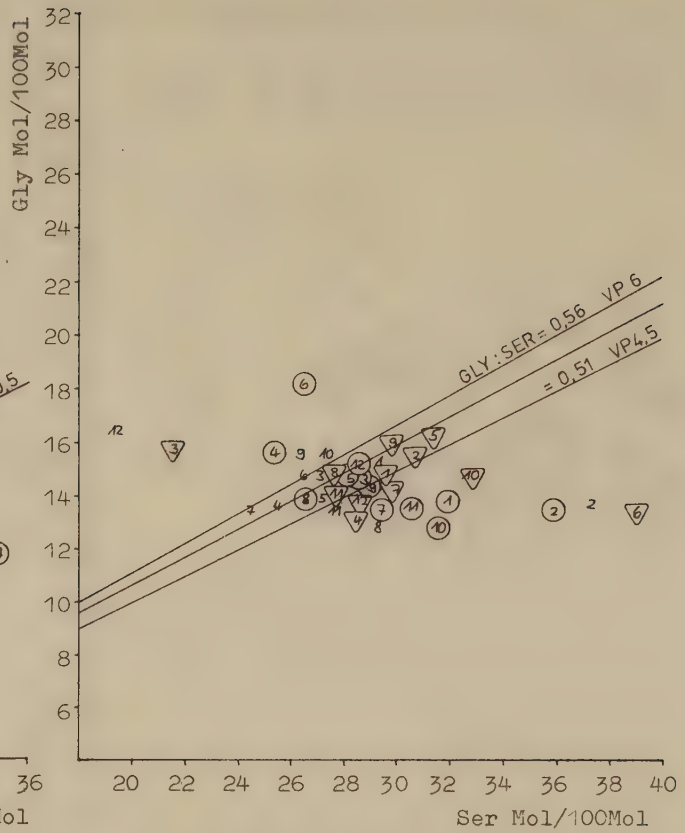

Abb.50: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ④ ▽ 6

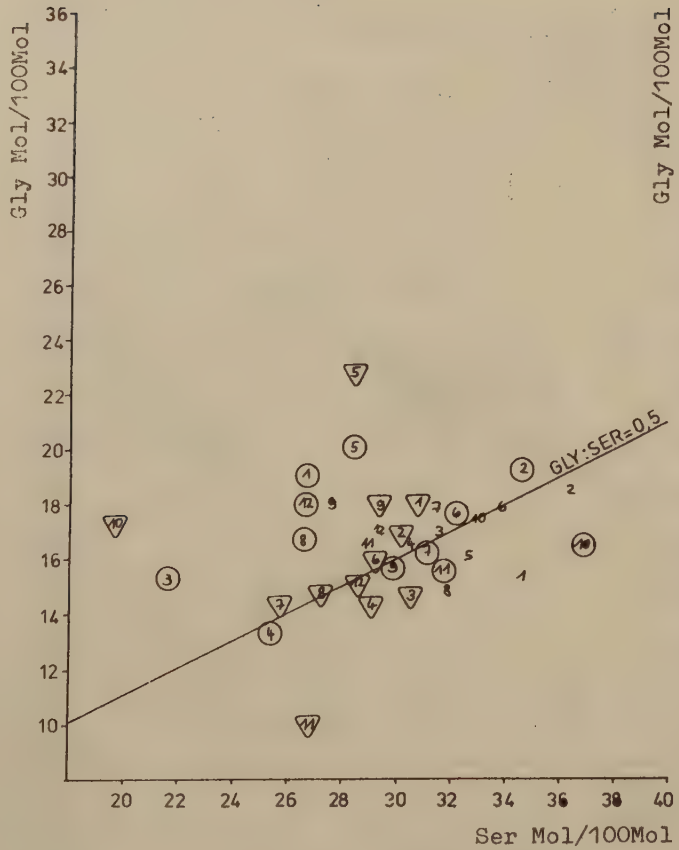

Abb.51: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ⑦ ⑧ 9

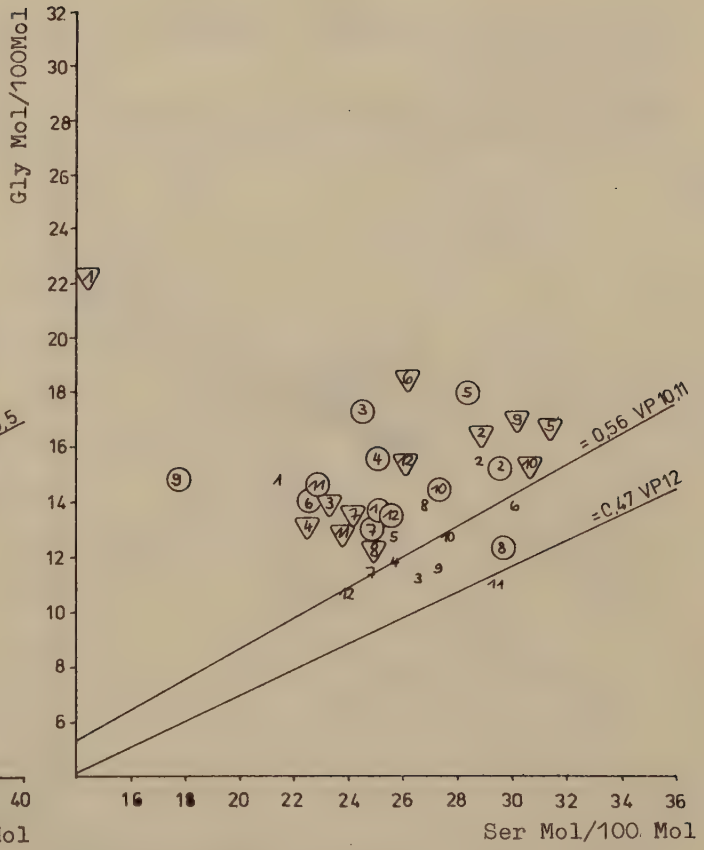

Abb.52: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ⑩ ⑪ 12

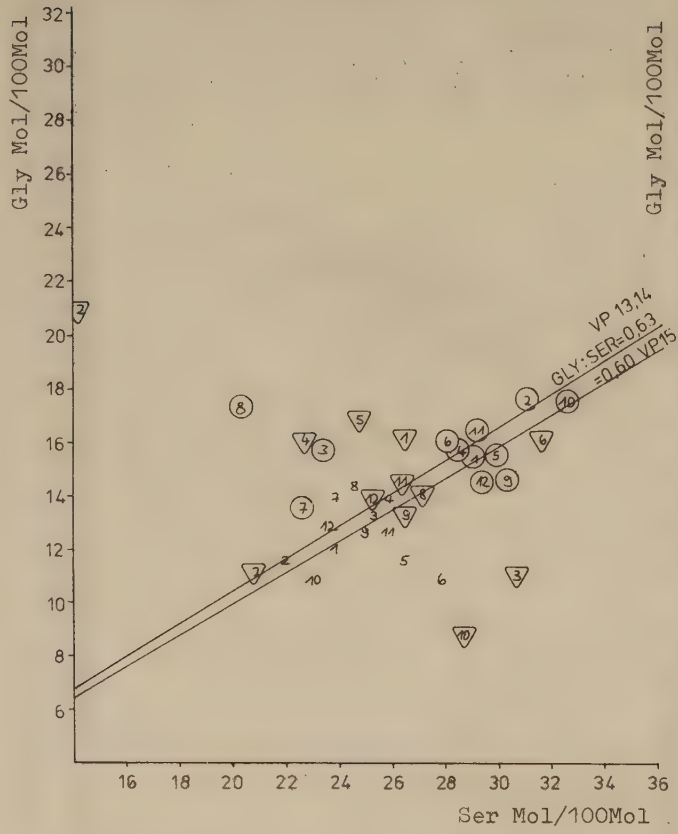

Abb.53: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP (13) (14) 15

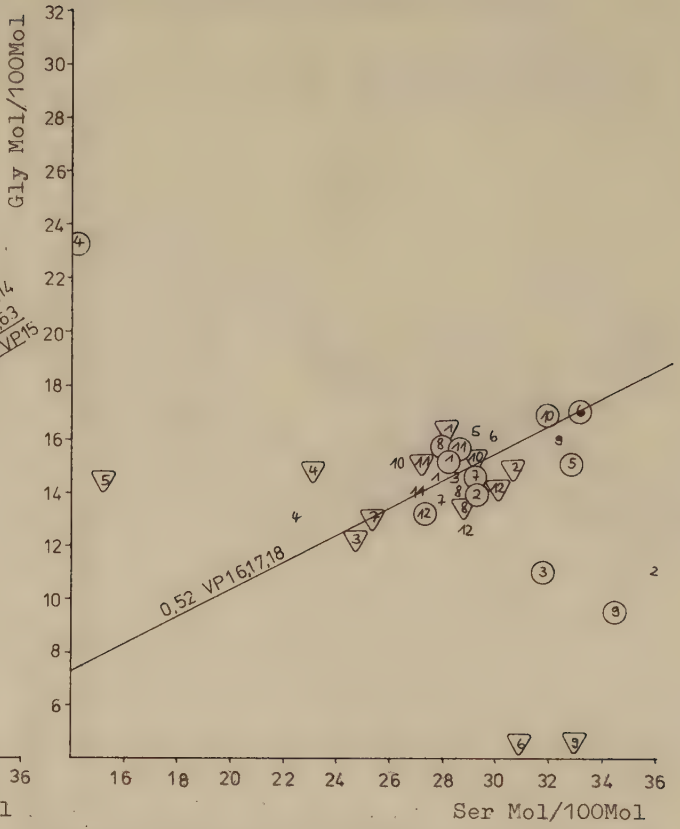

Abb. 54: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP (16) (17) 18

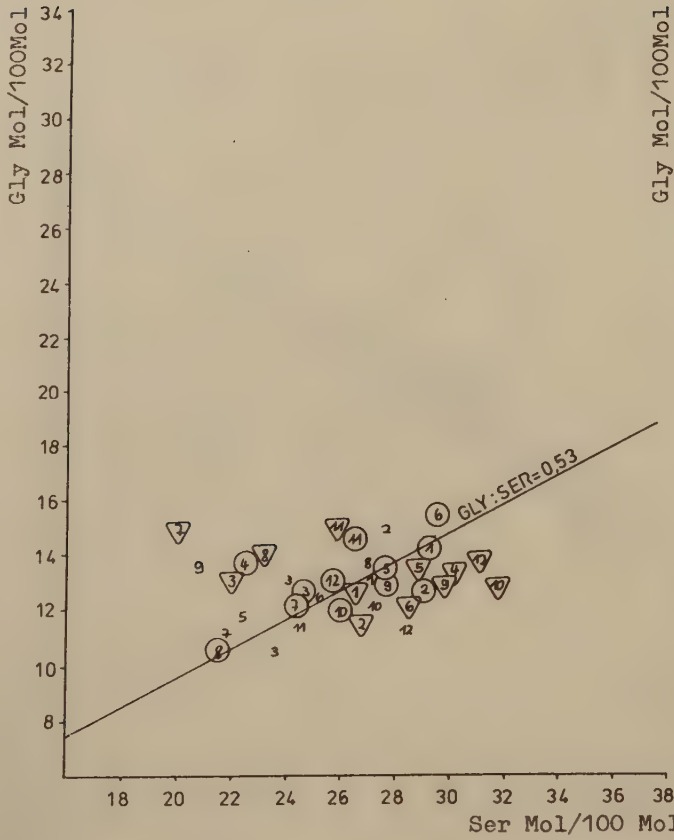

Abb.55: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP (19) (20) 21

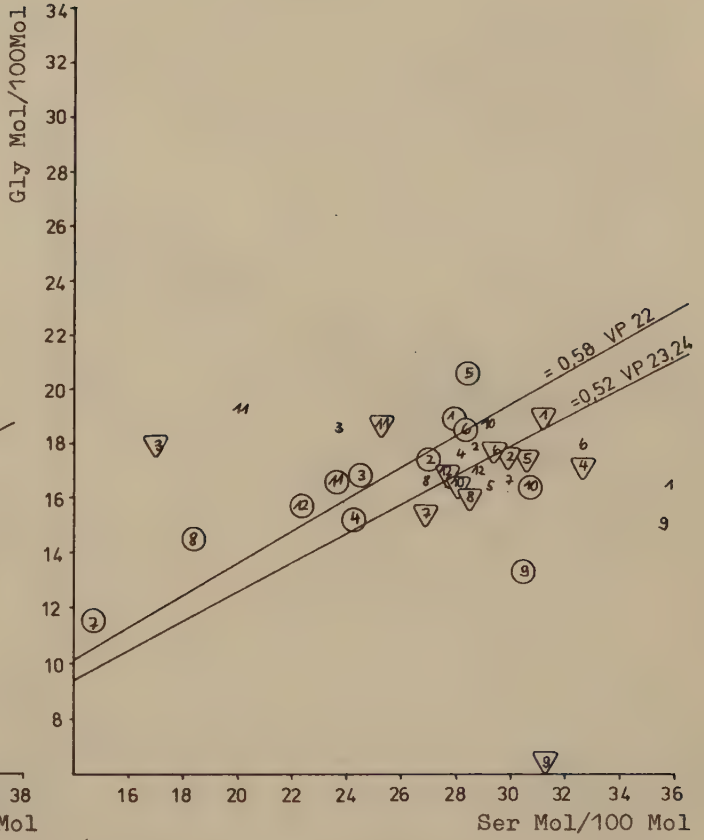

Abb.56: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP (22) (23) 24

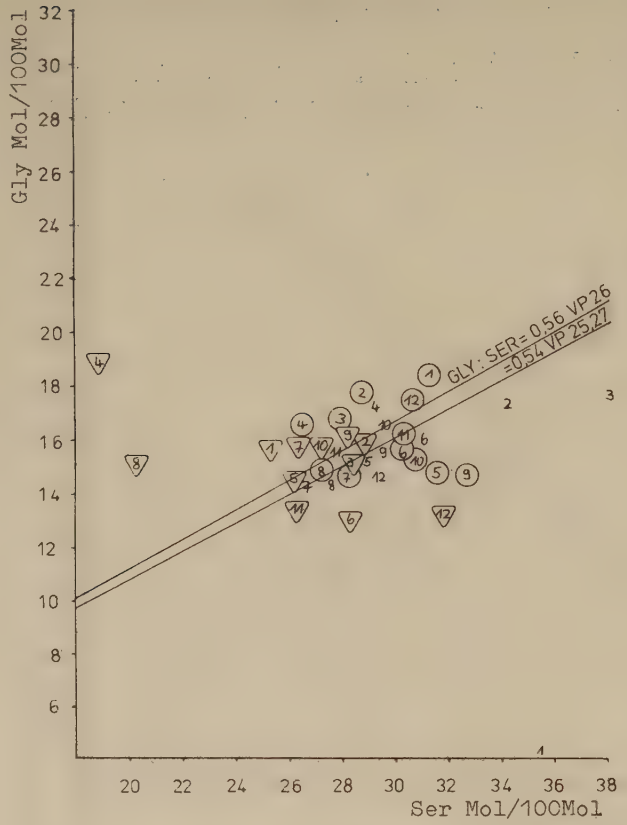

Abb. 57: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ㉕ ㉖ 27

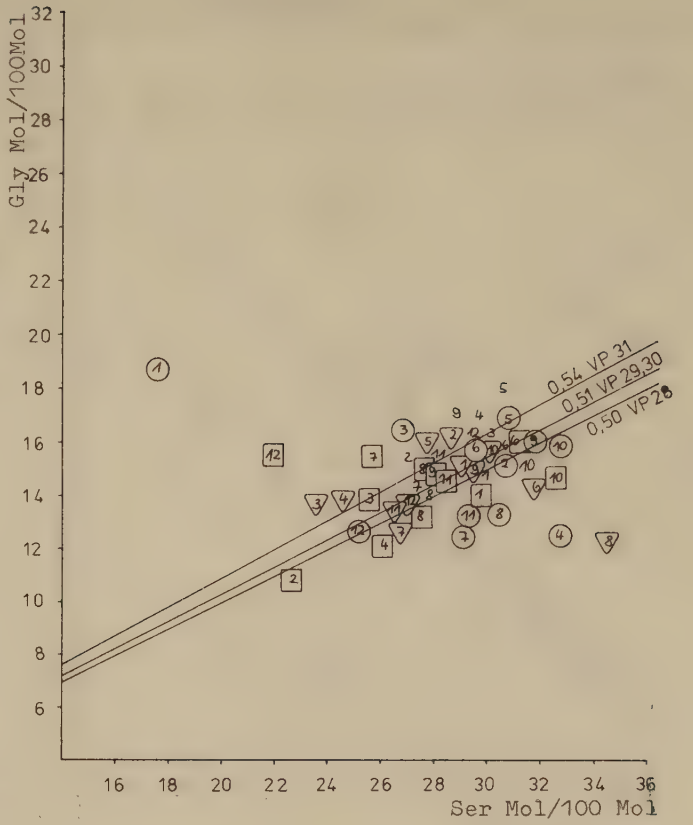

Abb. 58: Korrelationsverhalten der AS Gly-Ser bei VP ㉘ ㉙ 30 31

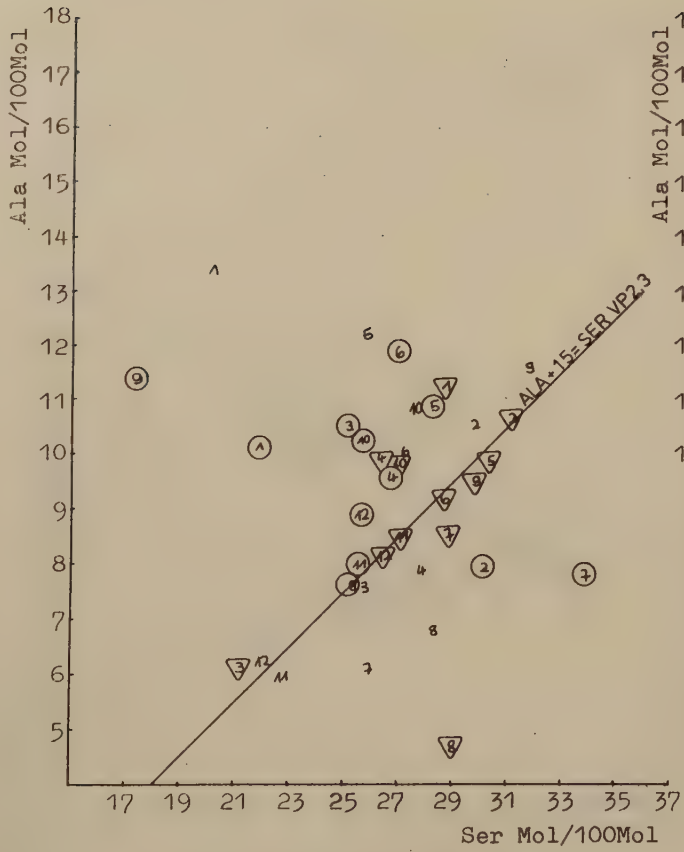

Abb.59: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ① ② ③

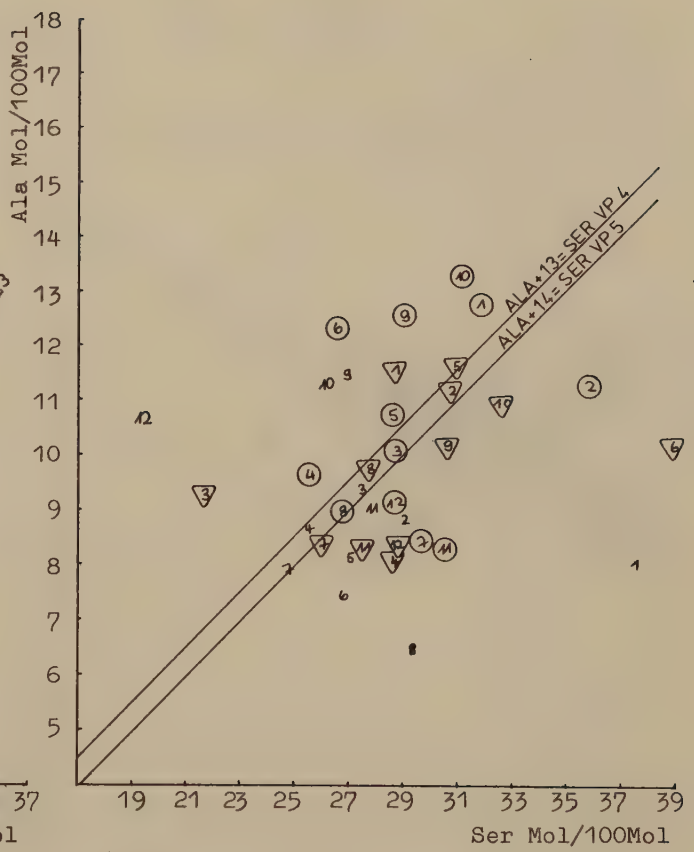

Abb.60: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ④ ⑤ ⑥

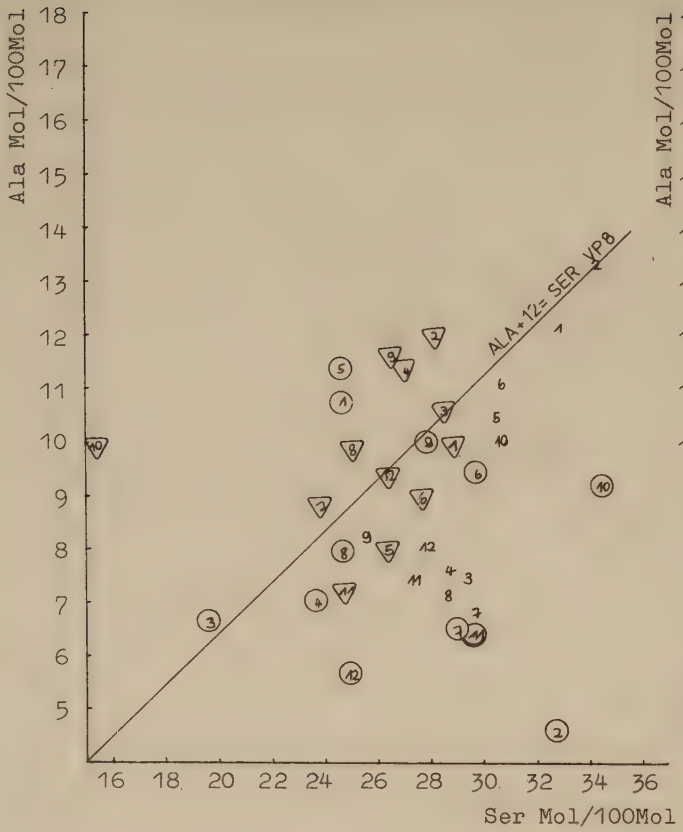

Abb.61: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ⑦ ⑧ ⑨

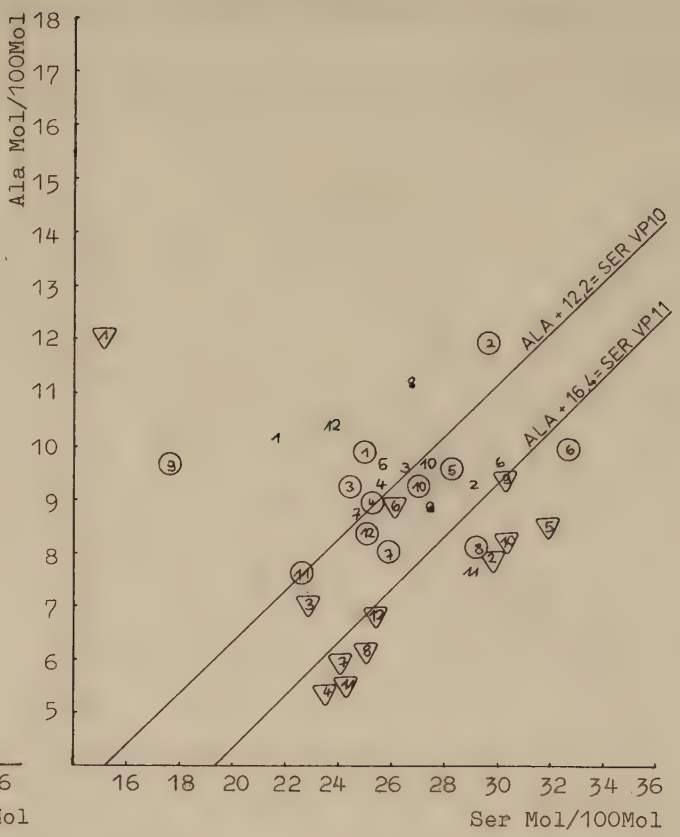

Abb.62: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ⑩ ⑪ ⑫

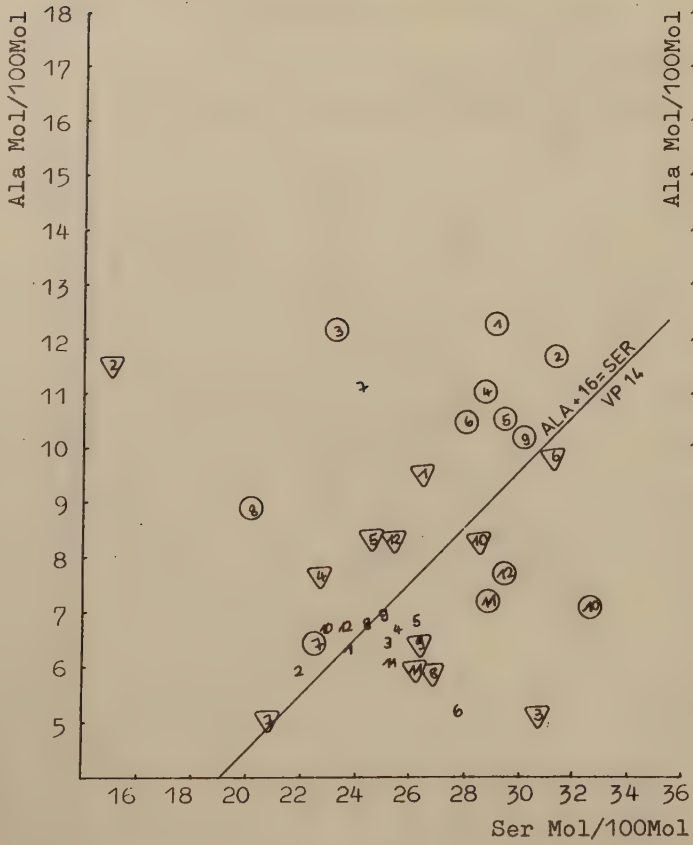

Abb. 63: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP (13) (14) 15

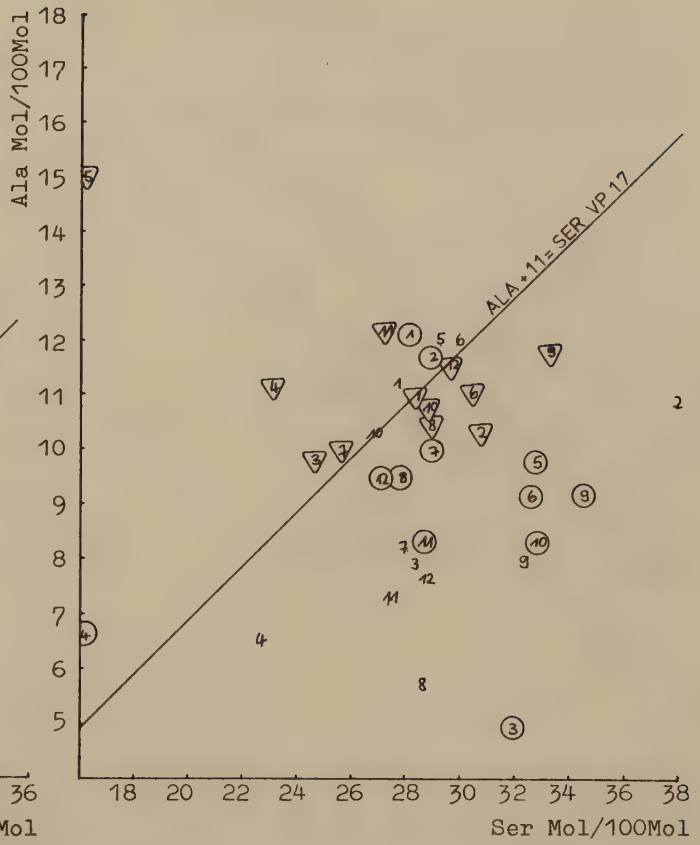

Abb.64: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP (16) (17) 18

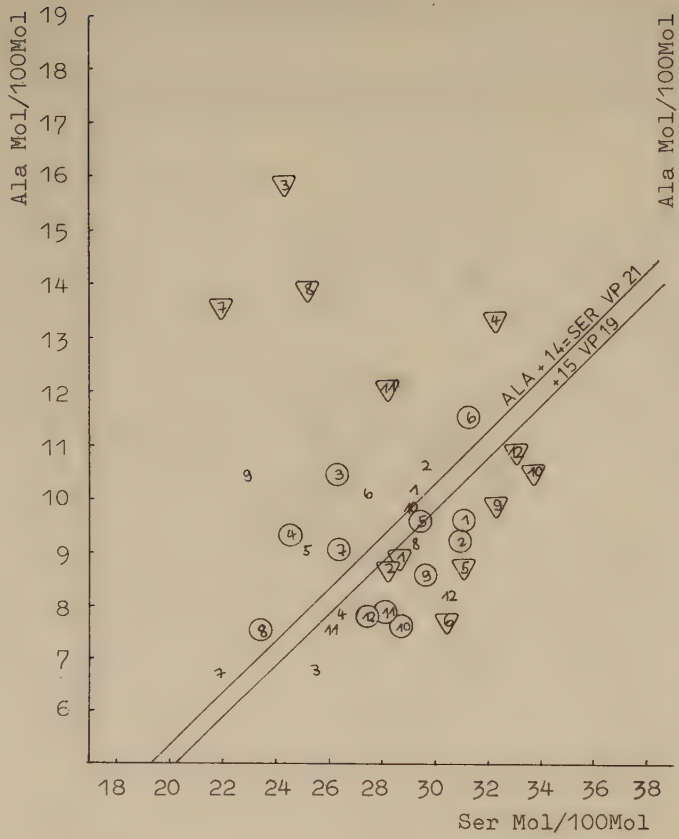

Abb.65: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP (19) (20) 21

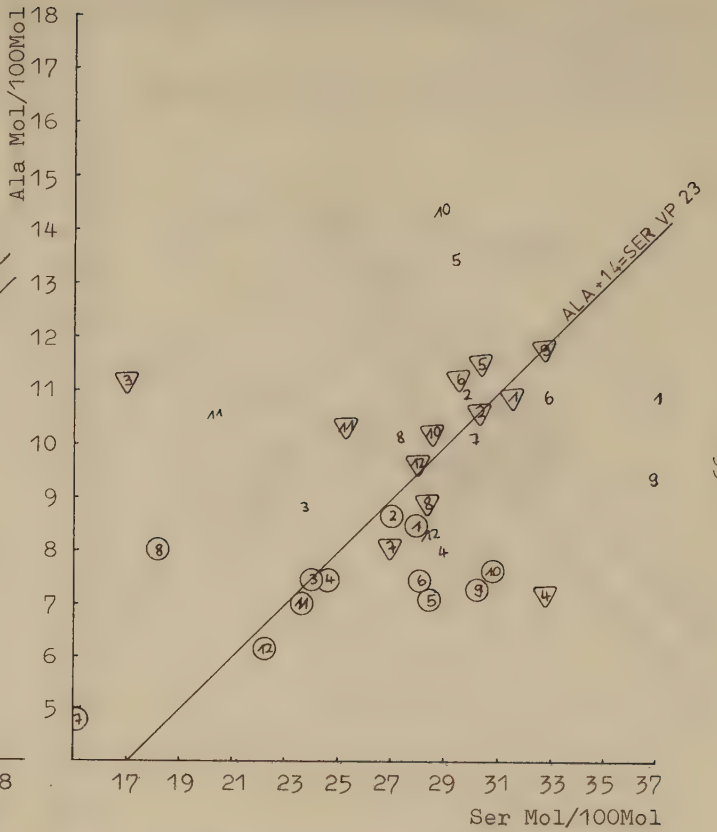

Abb.66: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP (22) (23) 24

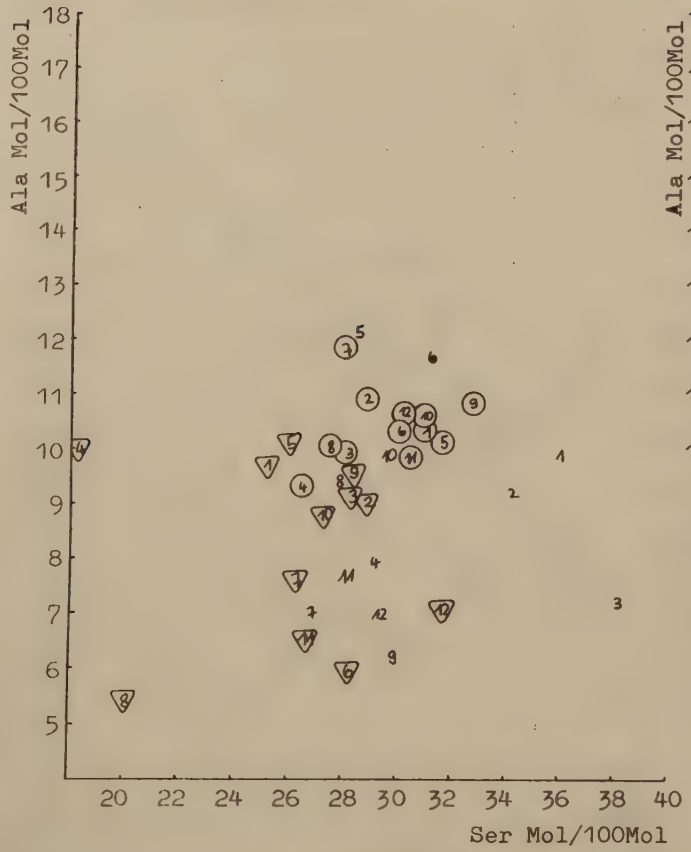

Abb.67: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ㉕ ㉖ 27

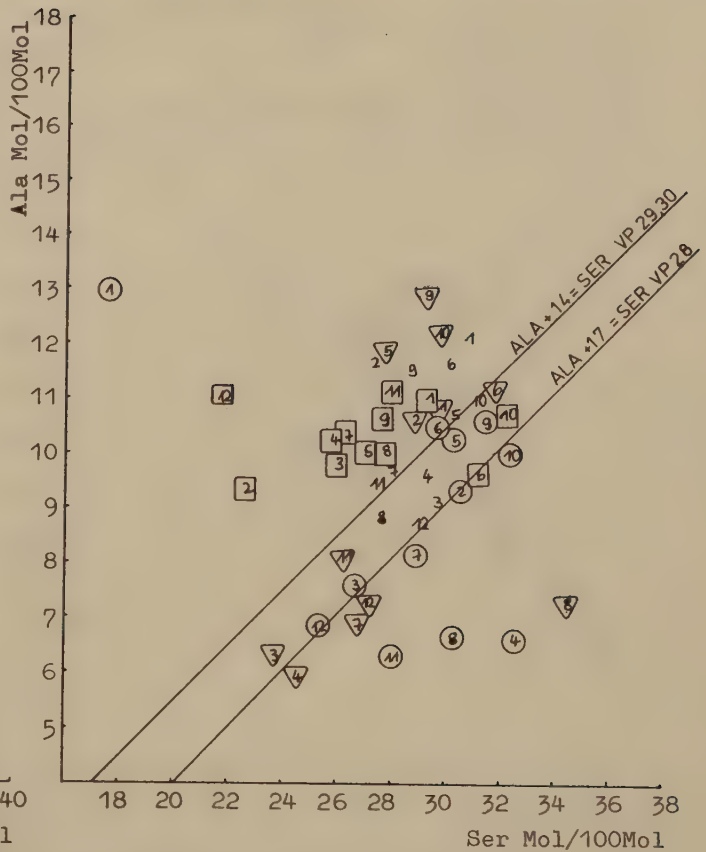

Abb.68: Korrelationsverhalten der AS Ala-Ser bei VP ㉘ ㉙ ㉚ 31

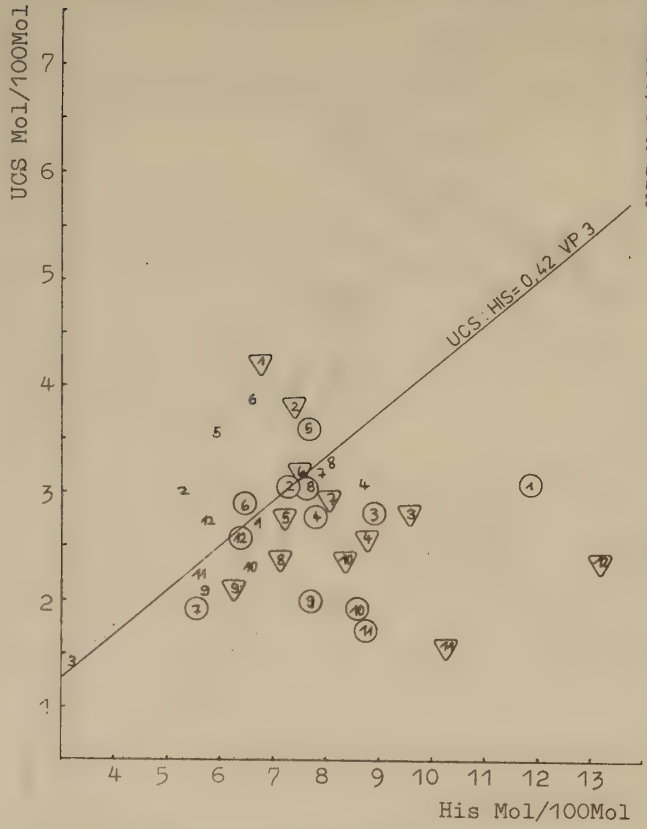

Abb.69: Korrelationsverhalten der AS UCS-His beiVP ① ▽ 3

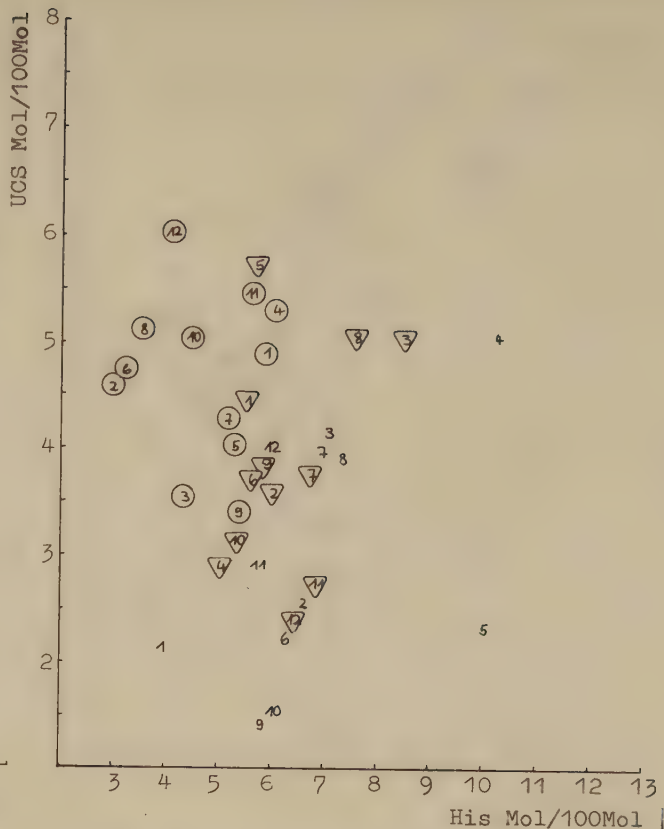

Abb.70: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP ④ ▽ 6

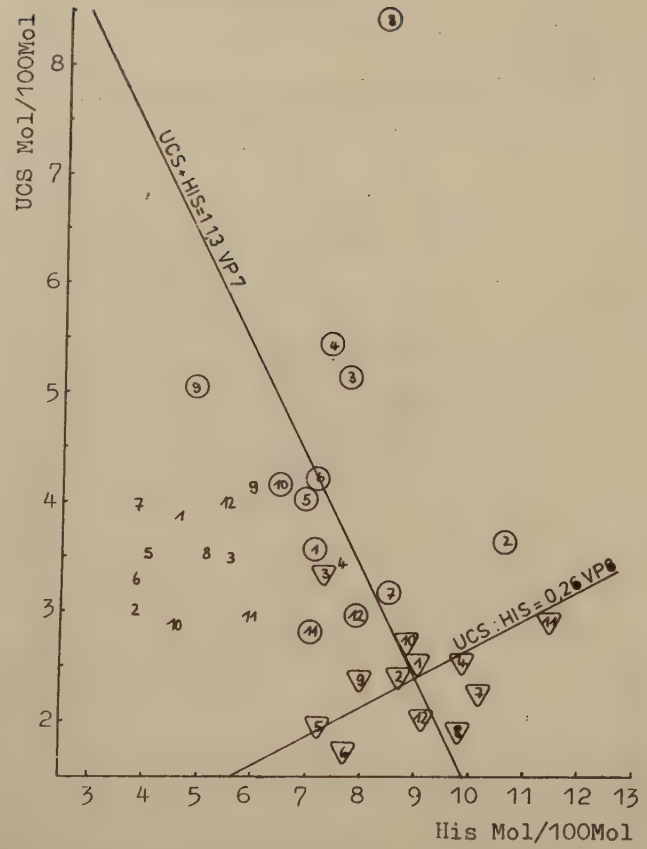

Abb.71: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP ⑦ ⑧ 9

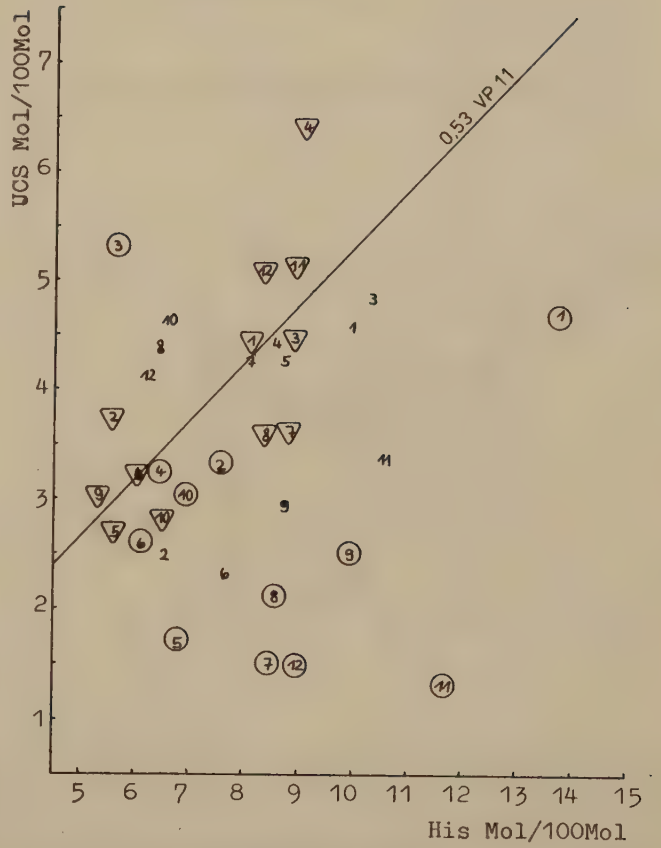

Abb.72: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP ⑩ ⑪ 12

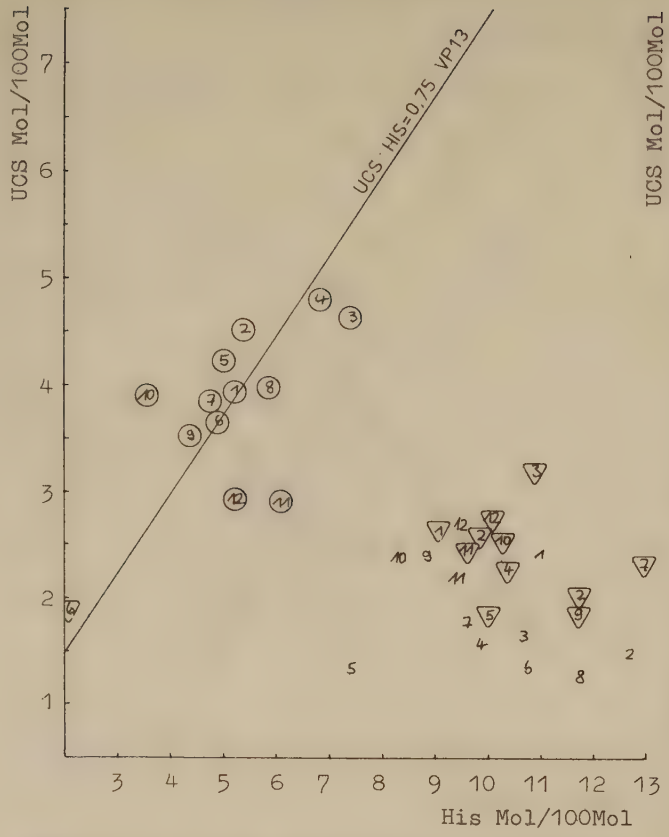

Abb.73: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP (13) (14) 15

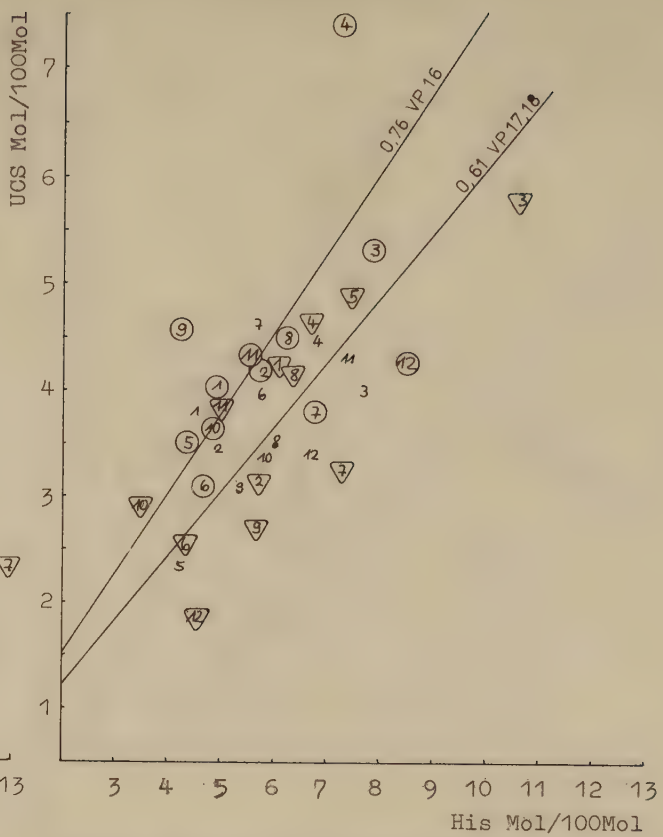

Abb.74: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP (16) (17) 18

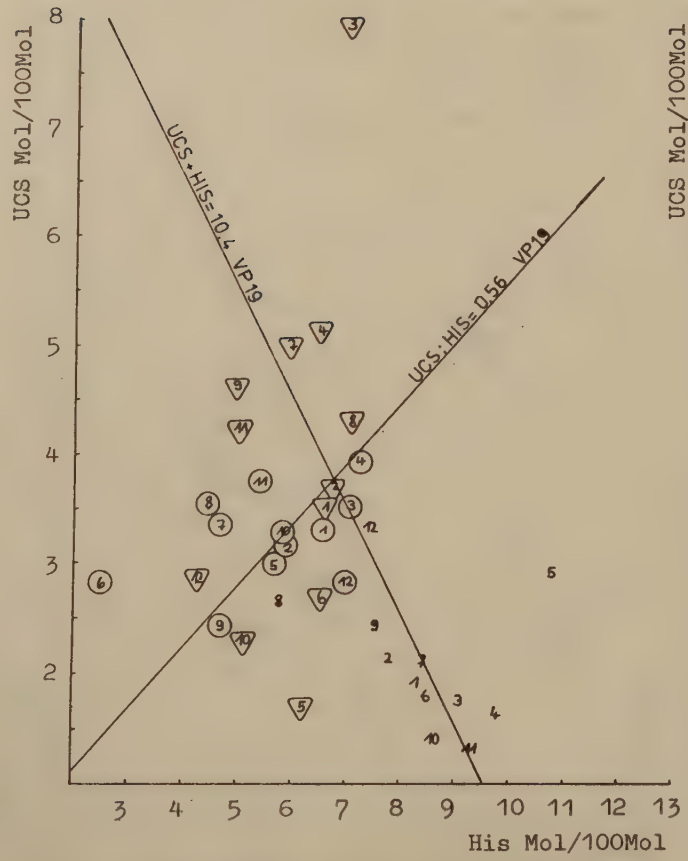

Abb.75: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP ⑱ ⑲ 21

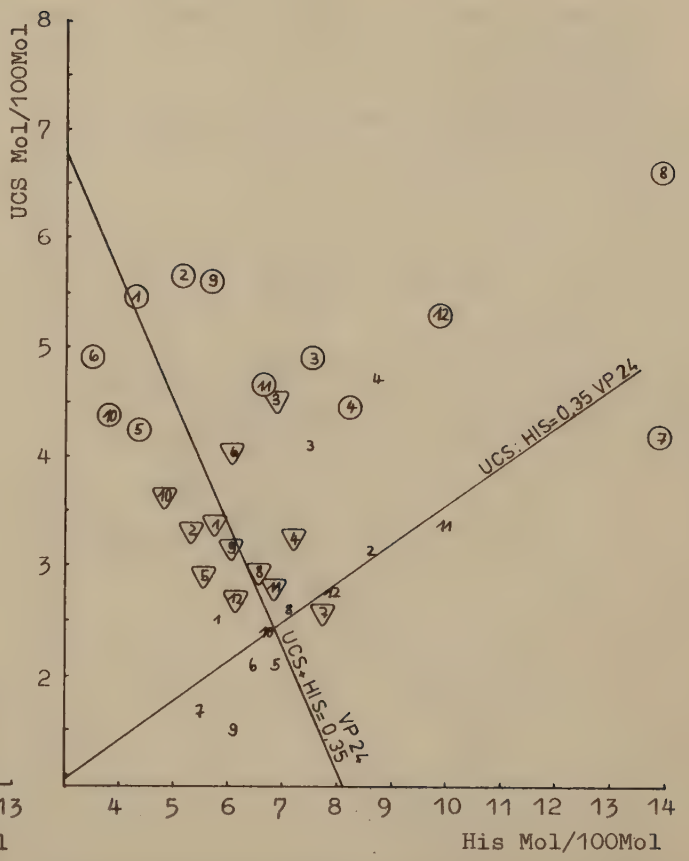

Abb.76: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP ㉒ ㉓ 24

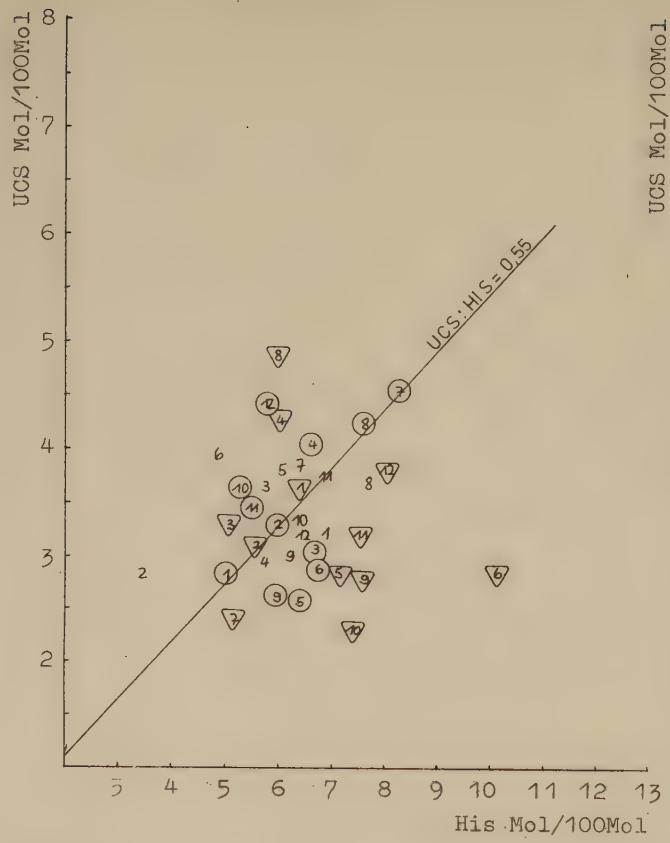

Abb.77: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP (25) (26) 27

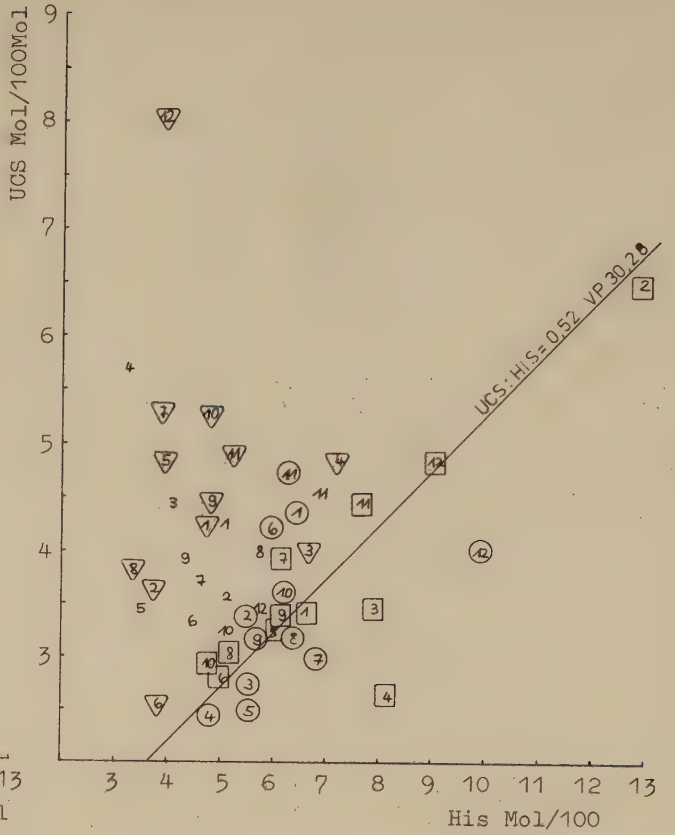

Abb.78: Korrelationsverhalten der AS UCS-His bei VP (28) (29) [30] 31

Herrn Diplom-Chemiker Dr. H. Pratzel möchte ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche und großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. H. Drexel danke ich für die Übernahme des Themas.

Lebenslauf

Ich kam am 19. Juni 1950 als drittes Kind und einziger Sohn von Josef Hofmann und seiner Ehefrau Anna, geb. Wenger, in Rennertshofen, Kreis Neuburg/Donau zur Welt.
Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volkschulen in Rennertshofen und Murnau, dann bis zum Abitur 1969 das Carl-von-Linde-Gymnasium in Kempten.
Ich studierte Humanmedizin von 1969 bis 1972 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und von 1972 bis 1976 an der Technischen Universität München.
Nach der ärztlichen Prüfung am 21. Dezember 1976 arbeitete ich als Medizinalassistent in den Städtischen Krankenhäusern in Schwabach, Schweinfurt und München/Oberföhring.
Am 23. Dezember 1976 heiratete ich Frl. Anneliese Pfliegler.
Am 2. Mai 1978 wurde meine Tochter Irmgard geboren.